

REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Título abreviado: Rev Colomb Hematol Oncol

ISSN 2256-2877. * e-ISSN 2256-2915
Doi: <https://doi.org/10.51643/v12.n2.2025>

Periodicidad: semestral

Portal de Revista: <https://revista.acho.info>

Correo electrónico: revista@acho.com.co

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Cra. 7 A N° 123-25 Edificio MPH Piso 3
Bogotá D.C., Colombia
Tel.: (601) 745 0664
www.acho.com.co



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 12 - NÚMERO 2 * JULIO- DICIEMBRE DE 2025

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2025 - 2026

Presidente

Dra. Claudia Lucía Sossa Melo

Vocales

Dr. Ricardo Elías Brugés Maya

Vicepresidente

Dr. William Armando Mantilla Durán

Dr. Jaime Alberto González Díaz

Secretario

Dr. Jair Figueroa Emiliani

Dra. Isabel Matilde Chinchia Arias

Tesorero

Dr. Kelman Hanael Ojeda Rodríguez

Dr. Juan Alejandro Ospina Idárraga

Dr. Diego Andrés Gómez Abreo

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Cra. 7 A N° 123-25 Edificio MPH Piso 3

Bogotá D.C., Colombia

Tel.: (601) 745 0664

www.acho.com.co

Encuentre toda la información de este número en

<https://revista.acho.info>

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología (Rev Col Hematol Oncol) es una publicación seriada de difusión científica, editada por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) que se publica con periodicidad semestral (enero-junio y julio-diciembre).

Las opiniones y conceptos expresados en los manuscritos son responsabilidad exclusiva de los autores y, por ende, no representan los criterios de ideas y valores de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y/o sus miembros.

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología se publica bajo un modelo de acceso abierto y gratuito. Esta revista y sus artículos se publican bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0). Cualquier reproducción, transformación o distribución con fines lucrativos debe ser autorizada por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 12 - NÚMERO 2 * JULIO- DICIEMBRE DE 2025

Comité Editorial

EDITOR EN JEFE

León Darío Ortíz Gómez, MD. MSc. PhD.

Instituto de Cancerología S.A. Clínica Las Américas - AUNA
Medellín, Colombia



MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

Camilo E. Fadul, MD. Profesor de Neurología, Medicina y Neurocirugía

University of Virginia School of Medicine
Charlottesville VA, USA



Amado Karduss Urueta, MD. Profesor Programa Hematología.

Universidad de Antioquia. Instituto de Cancerología Las Américas - AUNA
Medellín, Colombia



Andrés F. Cardona Zorrilla, MD. MSc. PhD. MBA.

Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento
Angulo (CTIC)
Bogotá, Colombia



Pedro Luis Ramos, MD. MSc.

Sanitas
Bogotá, Colombia



Sergio Andrés Mejía Espinosa, MD. MSc.

IDC las Américas -AUNA. Clínica las Américas
Medellín, Colombia





Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

TABLA DE CONTENIDO

EDITORIAL

9 FET PET una nueva ayuda funcional en tumores cerebrales

Fabricio Iván Vega, León Darío Ortiz Gómez

ESPECIAL

12 Estudio de 18F-FET PET/CT para diferenciar viabilidad tumoral de radionecrosis en pacientes con gliomas de alto grado: experiencia de un centro de referencia en Medellín, Colombia

Tatiana Cadavid Camacho, León Darío Ortíz Gómez, Juan Pablo Arboleda Ospina, Juan Carlos Ramírez Yepes, Iván Fabricio Vega.

26 Caracterización de la respuesta al tratamiento con inmunoglobulina ANTI-D en pacientes con trombocitopenia inmune primaria en un centro de salud colombiano de alta complejidad

Juan Santiago Serna Trejos, Carlos Andrés Castro-Galvis, Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano, Laura Catalina Rodríguez-Fonseca, Juan Camilo Diaz-Beltrán, Daniela Alejandra Mantiña-Melo, Juan Camilo Ángel-Medina, David Altman-Salcedo

40 Impacto presupuestal de dasatinib comparado con nilotinib como terapias en primera y segunda línea de tratamiento en leucemia mieloide crónica en Colombia

Amado Karduss-Urueta, Jaime González, Kenny Gálvez, Yudely Asmith Medina, Rafael Alberto Niño Castro, Andrea Franco Sierra

CASOS CLÍNICOS

56 Cáncer de mama hereditario en hombres: implicaciones genéticas y avances terapéuticos. Un reporte de caso

Mayra Alejandra Manrique Moreno, Jennifer Vargas Gómez, Janna Vanessa Diaz, Huber Alvarado Castell, Ángel Luis Hernández Lastra

64 Leucemia de células peludas en un hospital de tercer nivel en Bogotá: una serie de casos

Laura Juliana Páez Zamora, María Alejandra Amín Rojas, Jorge Elías Ochoa Martínez, María Helena Zappa Jaimes, Jheremy Enrique Reyes Castellanos

75 Leucemia mieloide aguda en paciente con enfermedad de Graves ¿Causalidad o coexistencia?: Reporte de caso

Mayra Alejandra Manrique Moreno, Arturo Guzmán Freja, Diego Gómez Abreo, María Paula González Zambrano, Edgar Fabian Manrique Hernandez

83 Manejo de hemofilia adquirida con estrategia terapéutica CyDRi: reporte de caso

Fernando Guillermo Carrillo Medina, Diana Alejandra Paz Rodríguez, Laura Alexandra González Chang, Winston Javier Reyes Jimenez

93 Hipereosinofilia como manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda de células B: reporte de un caso

Abdullah Salehji Bhana, Gretalinha González, Siddhartha Tikamdas, Gustavo Chevasco Champsaur, Mónica Burrows, Sara Galego



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

TABLA DE CONTENIDO

- 99** **Glioma infantil de alto grado con mutación de fusión CLIP2-MET: informe de un caso y desafíos terapéuticos**

Jheremy Sebastian Reyes Barreto, Raul Fernando Vega Alvear, Juan Sebastian Aguirre Patiño, Sofia Catalina Velasco Sandoval, Oscar Eduardo González Figueredo

- 107** **Enfermedad de Rosai Dorfman con compromiso ganglionar y óseo múltiple: reporte de caso**

Diana Carolina De la Hoz Díaz Granados, Wilmer Aponte Barrios, María Alejandra Pérez Huélaga, Nelson Hernando Aponte Barrios, Germán Camacho Moreno

- 117** **Leucemia mieloide crónica en una adolescente: reporte de un caso poco habitual**

Michael Ariel Pimentel Morales, Sara Michelle Galego García, Pablo Andrés Vega Medina, Augusto De León Carles

REVISIONES

- 126** **Citometría de flujo en el diagnóstico y monitorización de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna**

Jheremy Reyes Castellanos, Liliana Paola Correa Pérez, John Fredy Nieto Ríos, Mauricio Andrés Alzate Arias, José Antonio Rojas Suárez, Mónica Patricia Londoño Barrera, Claudia Patricia Casas, Diana Otero de la Hoz, María Helena Zappa Jaimes, José Luis Timaná Arciniegas

AGRADECIMIENTOS

- 141** Agradecimientos a los evaluadores



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- 9 FET PET a new functional aid in brain tumors**
Fabricio Iván Vega, León Darío Ortiz Gómez

ESPECIAL

- 13 18F-FET PET/CT study to differentiate tumor viability from radiation necrosis in high-grade glioma patients: experience from a reference center in Medellín, Colombia**
Tatiana Cadavid Camacho, León Darío Ortíz Gómez, Juan Pablo Arboleda Ospina, Juan Carlos Ramírez Yepes, Iván Fabricio Vega.
- 26 Characterization of the response to treatment with ANTI-D immunoglobulin in patients with primary immune thrombocytopenia in a high complexity Colombian health center**
Juan Santiago Serna Trejos, Carlos Andrés Castro-Galvis, Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano, Laura Catalina Rodríguez-Fonseca, Juan Camilo Diaz-Beltrán, Daniela Alejandra Mantiña-Melo, Juan Camilo Ángel-Medina, David Altman-Salcedo
- 40 Budget impact of dasatinib compared to nilotinib as first- and second-line therapies for chronic myeloid leukemia in Colombia**
Amado Karduss-Urueta, Jaime González, Kenny Gálvez, Yudely Asmith Medina, Rafael Alberto Niño Castro, Andrea Franco Sierra

CLINICAL CASES

- 56 Hereditary male breast cancer: genetic implications and therapeutic advances. A case report.**
Mayra Alejandra Manrique Moreno, Jennifer Vargas Gómez, Janna Vanessa Diaz, Huber Alvarado Castell, Ángel Luis Hernández Lastra
- 64 Hairy cell leukemia in a tertiary hospital in Bogotá: a case series.**
Laura Juliana Páez Zamora, María Alejandra Amín Rojas, Jorge Elías Ochoa Martínez, María Helena Zappa Jaimes, Jheremy Enrique Reyes Castellanos
- 75 Acute myeloid leukemia in a patient with Graves' disease, causality or coexistence?: case report**
Mayra Alejandra Manrique Moreno, Arturo Guzmán Freja, Diego Gómez Abreo, María Paula González Zambrano, Edgar Fabian Manrique Hernandez
- 83 Management of acquired hemophilia a with CyDRI therapeutic strategy: case report**
Fernando Guillermo Carrillo Medina, Diana Alejandra Paz Rodríguez, Laura Alexandra González Chang, Winston Javier Reyes Jimenez
- 93 Hypereosinophilia as the initial sign of B-cell acute lymphoblastic leukemia: case report**
Abdullah Salehji Bhana, Gretalinha González, Siddhartha Tikamdas, Gustavo Chevasco Champsaur, Mónica Burrows, Sara Galego



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

TABLE OF CONTENTS

- 99 Infantile high-grade glioma with CLIP2-MET fusion mutation: a case report and therapeutic challenges**
Jheremy Sebastian Reyes Barreto, Raul Fernando Vega Alvear, Juan Sebastian Aguirre Patiño, Sofia Catalina Velasco Sandoval, Oscar Eduardo González Figueredo
- 107 Rosai Dorfman disease with nodal and multiple bone involvement: case report**
Diana Carolina De la Hoz Díaz Granados, Wilmer Aponte Barrios, Maria Alejandra Perez Huelgas, Nelson Hernando Aponte Barrios, Germán Camacho Moreno
- 117 Chronic myeloid leukemia in an adolescent: report of an unusual case**
Michael Ariel Pimentel Morales, Sara Michelle Galego García , Pablo Andrés Vega Medina, Augusto De León Carles

REVISIONS

- 126 Flow cytometry in the diagnosis and monitoring of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria**
Jheremy Reyes Castellanos, Liliana Paola Correa Pérez, John Fredy Nieto Ríos, Mauricio Andrés Alzate Arias, José Antonio Rojas Suárez, Mónica Patricia Londoño Barrera , Claudia Patricia Casas, Diana Otero de la Hoz, María Helena Zappa Jaimes, José Luis Timaná Arciniegas



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

EDITORIAL

FET PET una nueva ayuda funcional en tumores cerebrales

FET PET a new functional aid in brain tumors

»Fabricio Iván Vega¹

»León Darío Ortiz Gómez¹



¹ Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia.

<https://doi.org/10.51643/22562915.821>

Medellín tiene seis centros médicos que cuentan con Servicio de Medicina Nuclear, cuyos radiofármacos son producidos por un ciclotrón y son utilizados para imágenes diagnósticas de PET (Tomografías por Emisión de Positrones) y de gammagrafía. La empresa “Ciclotrón Colombia SAS” centra su actividad principal en la manufactura del isótopo flúor 18 (F18) y otros radiofármacos marcados con tecnecio 99m; ha consolidado más de ocho años de experiencia y fuera de los centros de nuestra ciudad, surte diez y siete servicios de medicina nuclear más a nivel nacional.

Con cierta frecuencia en algunas instituciones oncológicas nos vemos enfrentados al reto de diferenciar en gliomas de alto grado, que serían el oligodendroglioma mutado para IDH y con la codelección 1p/19q grado 3, el astrocitoma mutado para el IDH grados 3 y 4, y el astrocitoma silvestre para IDH, también denominado glioblastoma multiforme, entre persistencia/recaída versus radionecrosis.

Usualmente esta duda se dirime con resonancia magnética (RM), que debe solicitarse simple y con medio de contraste.

La RM simple puede sugerir persistencia/recaída tumoral al identificar:

- Un aumento de la señal en FLAIR/T2, habitualmente con un aspecto mal infiltrativo y mal delimitado
- Expansión del volumen lesional indicando crecimiento progresivo
- El encontrar áreas centrales hipodensas que sugieren necrosis

Puede sugerir radionecrosis:

- El tener una lesión heterogénea, con áreas mixtas de hiper e hiposeñal en T2/FLAIR
- Presencia de quistes o cavitaciones relacionadas con daño tisular
- Un efecto de masa menor del esperado para el tamaño

Como la RM simple suele ser poco concluyente, se complementa con contraste y técnicas avan-

zadas, pudiendo sugerir persistencia/recaída tumoral al identificar:

- Refuerzo nodular o sólido bien definido
- Patrón de realce progresivo y expansivo hacia la periferia
- Engrosamiento del margen de resección que crece con el tiempo
- Suele haber aumento del edema vasogénico

Puede sugerir radionecrosis cuando se presenta:

- Realce en anillo irregular, a veces discontinuo
- Signo del “queso suizo”, es decir, múltiples cavidades o “burbujas en la sopa”
- Realce paradójicamente muy intenso, pero sin correlación con efecto de masa
- Cambios fluctuantes en controles seriados pudiéndose observar mejoría espontánea.

En relación con las técnicas avanzadas de RM:

- Perfusion (DSC/DCE) en que en la persistencia/recaída del glioma de alto grado se observa usualmente un rCBV alto indicando perfusión aumentada (con un umbral >1.75 vs. la sustancia blanca contralateral). En la radionecrosis se encuentra un rCBV bajo.
- Espectroscopia en la que en la persistencia/radionecrosis se encuentra un aumento de la relación colina/N acetil aspartato y de la colina/creatina. En la necrosis se evidencian picos altos de lípidos y lactato con colina baja.

- Difusión (DWI/ADC) en la que en la persistencia/recurrencia se encuentra un índice de coeficiente de atenuación bajo, lo que indica alta celularidad, y en la radionecrosis un índice de coeficiente de atenuación alto indicando necrosis y pérdida tisular.

Aun así, en algunos casos persiste la duda, por lo cual tratamos de apoyarnos en los estudios funcionales que nos brinden más información de la función metabólica y bioquímica de los tejidos, teniendo claro que la tomografía con emisión de positrones y que el PET con glucosa (^{18}F -FDG) son de poca utilidad, ya que el cerebro normal consume muchísima glucosa, lo que oscurece el tumor entre el fondo fisiológico.

A partir del 2021, el grupo encabezado por el Dr. Iván Fabricio Vega, basado en algunas publicaciones preliminares,¹ comenzó a realizar PET con FET ($\text{O}-(2-[^{18}\text{F}] \text{ fluorothyl-L-tirosina})$ utilizando este y otros aminoácidos,² lo cual ha permitido tener argumentos más sólidos en unos 200 casos, ya que en la persistencia/recaída hay captación aumentada, y en la radionecrosis no hay captación, siendo reproducido por otros.³ Ello ha permitido utilizar con mayor certeza la quimioterapia en las persistencias/recaídas, y antiangiogénicos en radionecrosis o tratamientos combinados en los que coexisten estas dos entidades y trasmitir al paciente y/o su familia las implicaciones de este nuevo diagnóstico.

Posteriormente se exploró su utilidad para diferenciar tumor viable versus necrosis en metástasis cerebrales en 15 casos.

Esta ayuda diagnóstica también se ha utilizado en algunos pacientes con glioma de alto grado, en los que luego del tratamiento en la RM se observa desaparición o regresión de la lesión a un glioma compatible con “bajo grado”, ya que luego de la radio y la quimioterapia, se comportan en la RM simple: hipointensas

en T1, hiperintensas en T2/FLAIR (blanco brillante), se observan mejor delimitadas que en los gliomas de alto grado, suelen respetar la arquitectura englobando más que destruyendo fibras, tienen poco efecto de masa y que no captan el contraste (30 casos). La no captación del radiofármaco, permite al oncólogo tomar la decisión de suspender el tratamiento y da tranquilidad al paciente y su familia de que se está tomando una decisión con argumentos sólidos.

Tal como se describe en el artículo original “Estudio de 18F-FET PET/CT para diferenciar viabilidad tumoral de radionecrosis en pacientes con gliomas de alto grado: experiencia de un centro de referencia en Medellín, Colombia”, el 18F-FET PET/CT presenta pico de captación ~60 min y alta relación lesión/fondo, útil para guía de biopsia, la planeación quirúrgica/radioterapéutica, y aclarar pseudoprogresión,⁴ diferenciar persistencia/recurrencia de radionecrosis y hacer un adecuado diagnóstico diferencial.⁵ El FET PET Scan combinado con RM, alcanza precisiones diagnósticas cercanas al 98-100 %.

Referencias

1. Wang Y, Rapalino O, Heidari P, Loeffler J, Shih HA, Oh K, et al. C11 Methionine PET (MET-PET) Imaging of Glioblastoma for Detecting Postoperative Residual Disease and Response to Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol* [Internet] 2018 Nov;102(4):1024–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.06.011>
2. Danilov G, Kalaeva D, Vikhrova N, Konakova T, Zagorodnova A, Popova A, et al. The Assessment of Glioblastoma Metabolic Activity via ¹¹C-Methionine PET and Radiomics. In: Hägglund M, Blusi M, Bonacina S, Nilsson L, Cort Madsen I, Pelayo S, et al., editors. *Studies in Health Technology and Informatics* [Internet]. IOS Press; 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/SHTI230320>
3. Carles M, Popp I, Starke MM, Mix M, Urbach H, Schimek-Jasch T, et al. FET-PET radiomics in recurrent glioblastoma: prognostic value for outcome after re-irradiation? *Radiat Oncol* [Internet] 2021;16(1):46. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01744-8>
4. Ruijters VJ, Snijders TJ, Van Der Pol JA, Van De Giessen EM, Niers JM, Broen MPG, et al. [18F]FET PET-Guided management of pseudoprogression in glioblastoma (FET POPPING): the study protocol for a diagnostic randomized clinical trial. *Trials* [Internet] 2025; 26(1):208. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13063-025-08921-8>
5. Uchinomura S, Mitamura K, Norikane T, Yamamoto Y, Oishi A, Hatakeyama T, et al. Distinguishing between primary central nervous system lymphoma and glioblastoma using [18F]fluoromisonidazole and [18F]FDG PET. *Nucl Med Commun* [Internet] 2022; 43(3):270–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MNM.oooooooooooo0001510>



Estudio de 18F-FET PET/CT para diferenciar viabilidad tumoral de radionecrosis en pacientes con gliomas de alto grado: experiencia de un centro de referencia en Medellín, Colombia

18F-FET PET/CT study to differentiate tumor viability from radiation necrosis in high-grade glioma patients: experience from a reference center in Medellín, Colombia

»Tatiana Cadavid Camacho¹
»León Darío Ortiz Gómez²
»Juan Pablo Arboleda Ospina³
»Juan Carlos Ramírez Yepes¹
»Iván Fabricio Vega²



¹ Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia.

² Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.

³ Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido el 17 de marzo de 2025. Aceptado el 06 de noviembre de 2025.

<https://doi.org/10.51643/22562915.755>

Resumen

Introducción: los gliomas constituyen la mayoría de los tumores malignos primarios del SNC en adultos; el glioblastoma es el subtipo más frecuente. El manejo estándar combina resección quirúrgica y protocolo de Stupp. Un reto persistente es distinguir, incluso con RM avanzada, los cambios postratamiento de la verdadera recurrencia. En este contexto, el 18F-FET PET/CT aporta información metabólica que ayuda a discriminar viabilidad tumoral de radionecrosis y a optimizar la toma de decisiones. **Métodos:** descripción del protocolo de adquisición del 18F-FET PET/CT y presentación de cinco casos clínicos de gliomas de alto grado con hallazgos sugestivos de recurrencia en RM. En todos se realizó 18F-FET-PET/CT para diferenciar radionecrosis vs. tumor viable, con confirmación histopatológica o seguimiento estrecho, y se documentó el impacto en la conducta terapéutica y el desenlace clínico. **Resultados:** se presentaron cinco casos de pacientes con gliomas de alto grado en quienes se realizó el 18F-FET-PET/CT y se documentó el impacto de este resultado en la conducta clínica. **Discusión:** el 18F-FET PET/CT, presenta pico de captación ~60 min y alta relación lesión/fondo, útil para guía de biopsia, planeación quirúrgica/radioterapéutica, evaluación de recurrencia y

* Autor para correspondencia: Tatiana Cadavid, Médica Nuclear

Correo electrónico: tatacadavid520@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.755>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

seguimiento. Combinado con RM, alcanza precisiones diagnósticas cercanas al 98-100 %. Sus limitaciones incluyen falsos positivos (inflamación, infarto, hemorragia) y falsos negativos en algunos tumores de bajo grado, por lo que se requiere correlación multimodal. **Conclusión:** el 18F-FET PET/CT se consolida como técnica no invasiva, segura y eficaz para evaluar viabilidad tumoral en gliomas de alto grado y mejorar decisiones en escenarios diagnósticos complejos.

Palabras clave: tomografía de emisión de positrones; glioma; progresión de la enfermedad; neoplasias del sistema nervioso central; terapia neoadyuvante

Abstract

Introduction: Gliomas account for the majority of primary malignant CNS tumors in adults, and glioblastoma is the most frequent subtype. Standard management combines surgical resection and the Stupp protocol. A persistent challenge is to distinguish post-treatment changes from true recurrence, even with advanced MRI. In this context, 18F-FET PET/CT provides metabolic information that helps discriminate tumor viability from radionecrosis and optimize decision-making.

Methods: Description of the 18F-FET PET/CT acquisition protocol and presentation of five clinical cases of high-grade gliomas with MRI findings suggestive of recurrence. All patients underwent 18F-FET PET/CT to differentiate radionecrosis from viable tumor, with histopathological confirmation or close follow-up, and the impact on therapeutic management and clinical outcome was documented. **Results:** Five cases of patients with high-grade gliomas who underwent 18F-FET PET/CT are presented, and the impact of these findings on clinical management is described. **Discussion:** 18F-FET PET/CT shows a peak uptake at approximately 60 minutes and a high lesion-to-background ratio, making it useful for biopsy guidance, surgical and radiotherapy planning, assessment of recurrence, and follow-up. When combined with MRI, it achieves diagnostic accuracies close to 98–100%. Its limitations include false positives (inflammation, infarction, hemorrhage) and false negatives in some low-grade tumors, so multimodal correlation is required. **Conclusion:** 18F-FET PET/CT is consolidating itself as a non-invasive, safe, and effective technique for evaluating tumor viability in high-grade gliomas and for improving decision-making in complex diagnostic scenarios.

Keywords: positron-emission tomography; glioma; disease progression; central nervous system neoplasms; neoadjuvant therapy.

Introducción

De acuerdo con el Registro Central de Tumores del SNC de los Estados Unidos (CBTRUS), la tasa de incidencia anual de tumores primarios del SNC entre 2015 y 2019 fue de 24.7 por cada 100.000 habitantes. De estos, 7 de cada 100.000 habitantes correspondieron a tumores malignos, siendo más de la mitad gliomas de

alto grado (HGG, por sus siglas en inglés)¹, lo que, proyectado para Colombia, equivaldría a alrededor de 3.500 nuevos casos anuales.

En 2021 se publicó la quinta edición de la clasificación de tumores del SNC de la OMS, que incluye a los HGG en la categoría de gliomas difusos del adulto. Esta familia está compuesta por el glioblastoma silvestre o wild-type para IDH (GBWT-IDH), el astrocitoma mutado para

IDH en grados 3 y 4 (AMUT-IDH/G3-4), y el oligodendrogioma mutado para IDH con codelección 1p/19q, grado 3 (OMUT-IDH,1p/19q/G3).²

El tratamiento para el GBWT-IDH, que es el más común y agresivo, sigue un protocolo estandarizado que incluye una resección quirúrgica lo más amplia posible, seguida por el protocolo Stupp (PS), que consiste en radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) con temozolomida (TMZ) de manera concomitante, y luego TMZ como tratamiento adyuvante.³

Es fundamental tener en cuenta que la respuesta a la temozolomida puede ser variable, ya que algunos pacientes desarrollan resistencia intrínseca o pueden experimentar fallos terapéuticos debido a la resistencia adquirida, poco tiempo después de iniciar el tratamiento.⁴ Además, los pacientes pueden experimentar recaídas, generalmente pocos meses después de haber alcanzado estabilidad con el tratamiento adyuvante con TMZ o tras completar el tratamiento.⁵

La resonancia magnética (RM) contrastada con gadolinio es el método diagnóstico estándar que determina la localización y extensión; sugiere el diagnóstico y es el estudio utilizado para el seguimiento postratamiento. Es de gran importancia para diferenciar entre los cambios postratamiento, como la radionecrosis, de la enfermedad persistente o recurrente, ya que el manejo y el pronóstico son diferentes. Sin embargo, para la RM sigue siendo un desafío diagnóstico distinguir cambios postratamiento vs. viabilidad tumoral en algunos casos, debido a que ambas alteraciones de la señal se localizan en el sitio del tumor primario, presentan realce no específico del medio de contraste y edema vasogénico secundario al efecto de masa, causado por la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE). Para estos casos idealmente se realizan técnicas avanzadas como perfusión y difusión, y en algunos pacientes se requiere complemento con espectroscopia para definir el grado de malignidad y diferen-

ciarlo de radionecrosis.^{6,7} Esta diferenciación es vital en la planificación del tratamiento, ya que la conducta equivocada puede llevar a retrasos o suspensión temprana del manejo ideal.⁸

El estudio histopatológico es el examen ideal para la verificación de la viabilidad tumoral (gold estándar), pero se ha descrito una considerable morbilidad asociada a la intervención quirúrgica posterior a la radioterapia y la temozolomida para la resección o biopsia, por lo cual los métodos imagenológicos no invasivos y funcionales o metabólicos como el PET/CT (PET=tomografía por emisión de positrones, junto con la imagen TAC o CT tomografía computarizada), pueden ser indicados para la evaluación en estos escenarios.⁸

Con el resultado del 18F-FET-PET/CT es posible tomar determinaciones clínicas de cambios de terapia o continuar con el mismo manejo, hecho que va a impactar los parámetros pronósticos y los desenlaces de los pacientes.

A continuación, se explica el protocolo del estudio 18F-FET-PET/CT en la Clínica Las Américas, Medellín, Colombia y cómo se realiza su interpretación, reportando cinco casos en los que se diferenció radionecrosis vs. viabilidad tumoral, con su correspondiente impacto en la terapia y el desenlace del paciente.

Materiales y métodos

El protocolo del estudio dado por la guía EANM/EANO/RANO,⁹ consiste en la adquisición de imágenes dinámicas de 40-50 minutos junto con una imagen estática a los 20 minutos después de la administración IV del radiofármaco. Las adquisiciones de las imágenes dinámicas deben comenzar con fotogramas cortos que aumenten progresivamente en duración. De 10 a 50 minutos después de la inyección, se deben

utilizar fotogramas de adquisición de 5 minutos para evaluar la pendiente de captación del trazador durante este intervalo.

En la Clínica Las Américas AUNA, luego de administrar una dosis de 5.4 a 6.7 mCi (200–250 MBq), se realiza una adquisición dinámica de 40 minutos con 7 fotogramas de 10 segundos, 3 de 30 segundos, 1 de 2 minutos, 3 de 5 minutos y por último 2 de 10 minutos. Luego, para realizar la evaluación semicuantitativa se obtiene el SUV_{max} de la lesión tumoral (concentración máxima focal del radiofármaco en un área de tejido, en relación con el peso del paciente y la dosis de radiofármaco administrado) y el VOI de 1 cm de diámetro en la zona de mayor actividad tumoral (concentración del radiofármaco en un área de tejido por gramo o en mm³, en relación con el peso del paciente y la dosis de radiofármaco administrado), a partir de la sumatoria de las imágenes de los 20 a los 40 minutos. Además, se realiza un VOI en el hemisferio contralateral no afectado, que incluya sustancia gris y blanca, con un diámetro de 1 cm, con el cual se realiza la relación de la captación entre la lesión tumoral sobre la captación del fondo cerebral de tejido sano (TBR máximo).

La interpretación del estudio para la diferenciación entre viabilidad y radionecrosis se realiza de manera semicuantitativa mediante el TBR máximo, con un punto de corte ≥ 1.6 para determinar viabilidad tumoral.¹⁰ Otros parámetros cuantitativos y semicuantitativos son un SUV_{max} en la lesión mayor de 3.5, así como las curvas de tiempo/actividad en el estudio dinámico, identificando tres patrones. Patrón I: captación creciente de manera continua hasta los 40 minutos posterior a la inyección, sin presentar pico, siendo este patrón típico de cambios inducidos por el tratamiento, como la radionecrosis o pseudoprogresión. Patrón II: presenta pico entre los 20 y 40 minutos, seguido de una meseta o una disminución leve, siendo un patrón indeterminado. Patrón III: presenta un pico temprano de la actividad (<20 minutos después de la inyección)

seguido de una disminución, siendo indicativo de viabilidad tumoral.¹¹

La biodistribución normal del radiotrazador presenta ligera captación en estructuras vasculares, ganglios basales, cerebelo, piel y glándulas salivales; la eliminación se realiza por vía renal.¹²

Entre los pocos falsos positivos del estudio se encuentran las lesiones que causan daño de la BHE, permitiendo al trazador difundir pasivamente sin que medie el transportador de aminoácidos y así ser captado por la lesión, lo cual se ha documentado en lesiones cerebrales inflamatorias (vasculitis, meningoencefalitis, placas por esclerosis múltiple), infartos isquémicos agudos y subagudos y hemorragias intracraneales.¹¹ Por otro lado, entre los falsos negativos, es importante resaltar que aproximadamente un tercio de los gliomas de grado II de la OMS-2021 y la mayoría de los tumores neuroepiteliales disembrioplásicos van a ser 18F-FET negativos.^{12,13}

Consideraciones éticas

El presente trabajo es una investigación sin riesgo según lo estipulado en la Resolución 8430 de 1993, que corresponde a estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Entre estos se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta, ya que no habrá intervención a los pacientes por parte del investigador. El estudio utilizó datos retrospectivos bajo los principios éticos estipulados en la Declaración de Helsinki, manteniendo la confidencialidad de los datos de los participantes, mediante un código identificador alfanumérico propio de la

base de datos, así como la privacidad de la información de cada persona durante el desarrollo del estudio. Además, se conservó la custodia de la base de datos para evitar su pérdida o alteración, la cual estuvo a cargo únicamente del grupo de investigadores.

No se usó ningún tipo de dato que revele la identidad o pusiera en riesgo la confidencialidad de los datos de los pacientes. Por lo tanto, el presente estudio no requiere de consentimiento informado, ya que se garantiza que todos los pacientes incluidos firmaron autorización de uso de los datos con fines de investigación; el estudio no requirió el estudio de valores, riesgos y costos debido a que no se va a estudiar una intervención. Todos los datos fueron manejados de manera confidencial, conforme a las regulaciones y leyes vigentes sobre protección de datos personales y privacidad de los pacientes. La información obtenida en este estudio podrá ser utilizada para futuras investigaciones y publicaciones científicas, siempre manteniendo la confidencialidad y anonimato de los pacientes.

Este trabajo de investigación cuenta con la aprobación del comité de investigación de la Clínica Las Américas AUNA para su desarrollo y solo tuvieron acceso a la información los investigadores sin divulgación de los datos en ninguna circunstancia. Así mismo, la presente investi-

gación no requirió de condiciones de bioseguridad y no generará impacto ambiental dado que no produjo ningún producto de desecho biológico.

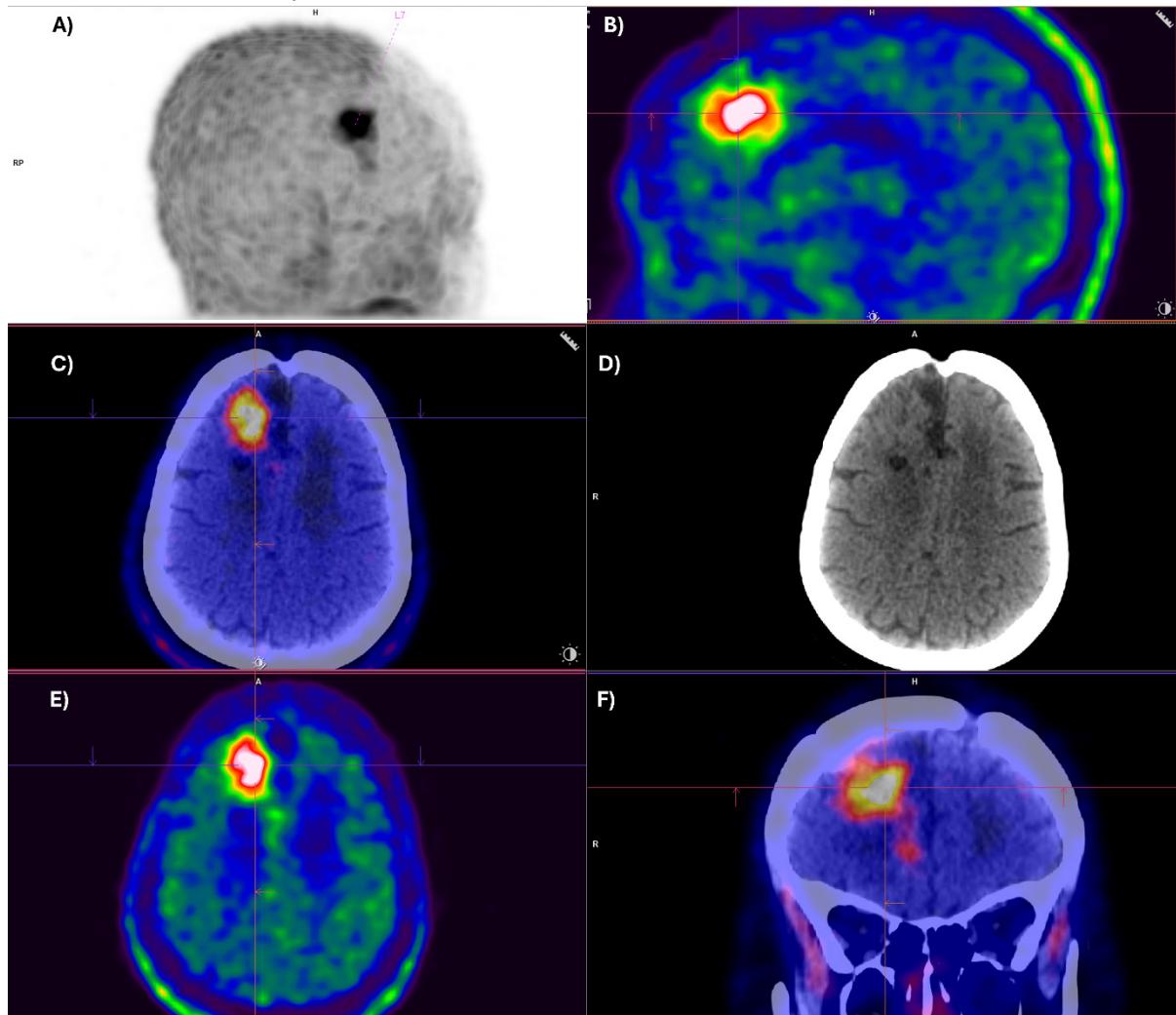
Casos clínicos

Paciente 1

Paciente femenina de 51 años con diagnóstico de oligodendrogioma de alto grado frontal derecho diagnosticado en el 2006, tratado con cirugía y radioterapia. Estuvo en controles sin evidencia de recaídas hasta 12/2020 con una RM que indica probable progresión. Se realizó 18F-FET-PET/CT el 02/2021 con hallazgos de incremento anormal de concentración del radio-trazador a nivel de la lesión residual en la circunvolución frontal superior y media en el lóbulo frontal del lado derecho, en relación con actividad tumoral viable relacionado con el primario (Figura 1). Se llevó a reintervención quirúrgica en 02/2021 con patología que confirma recidiva de su primario conocido. Se inició TMZ y a los pocos meses presentó nuevo deterioro por lo que se cambió a dosis metronómicas y se agregó bevacizumab, recibiendo 3 ciclos y posteriormente solo bevacizumab. La paciente presentó complicaciones por su patología de base y falleció al poco tiempo.

Figura 1.

Incremento anormal de la concentración del trazador en la región frontal derecha, con SUVmax de 6.6 y TBR de 4.5. Desde el punto de vista de concentración del trazador la lesión mide 4.1x 3.2x4.6 cm en los ejes longitudinal, transverso y anteroposterior, con un volumen de concentración tumoral del mismo de aproximadamente 24 cm³.

**Paciente 2**

Paciente femenina de 55 años con diagnóstico de oligodendrogloma anaplásico grado III a nivel frontal derecho diagnosticado en el 2002, y tratado con radioterapia y cirugía de resección del 75 %. Posteriormente presentó recaída en el 2011 con reintervención quirúrgica y quimioterapia con TMZ esquema 5/28 por dos años; en el 2018 presenta nueva recaída con reintervención quirúrgica y quimioterapia por otros dos años.

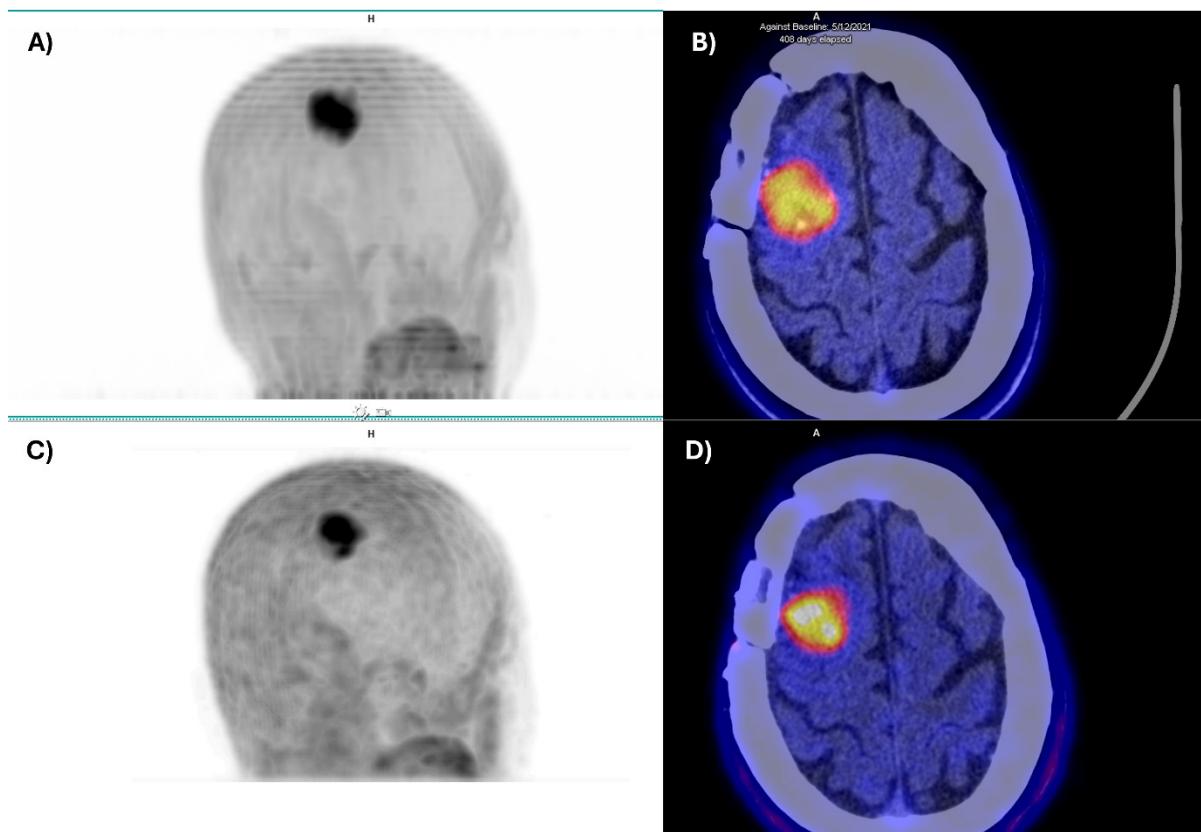
Continúa seguimiento y realizan estudio de 18F-FET-PET/CT en 05/2021 (Figura 2), con hallazgos de importante incremento de concentración del radiotrazador a nivel de la lesión frontal derecha, sugestivo de actividad tumoral viable. Inicia quimioterapia hasta 02/2022, una RM de 05/2022 demuestra compromiso tumoral residual, por lo que se realiza nuevo estudio con 18F-FET-PET/CT (Figura 2) con persistencia de lesión tumoral con concentración anormal del radiotrazador y discreto incremento en su volumen funcional con respecto a estudio

previo, en relación con la progresión de la enfermedad. Se realiza estudio histopatológico dirigido que reporta recidiva de la enfermedad.

Se decide realizar nueva resección quirúrgica y se reinicia TMZ dosis metronómicas. Presenta múltiples complicaciones posterior al procedimiento quirúrgico y fallece.

Figura 2.

Incremento anormal de la concentración del trazador en el área de la lesión en estudio en la región frontal del lado derecho, con SUVmax de 8.75 (antes 7.14), TBR de 6 (previo de 4.5) con un volumen funcional tumoral de 21 cm³ (antes 13.15 cm³), representado morfológicamente por una lesión hiperdensa con calcificaciones en su interior.



Paciente 3

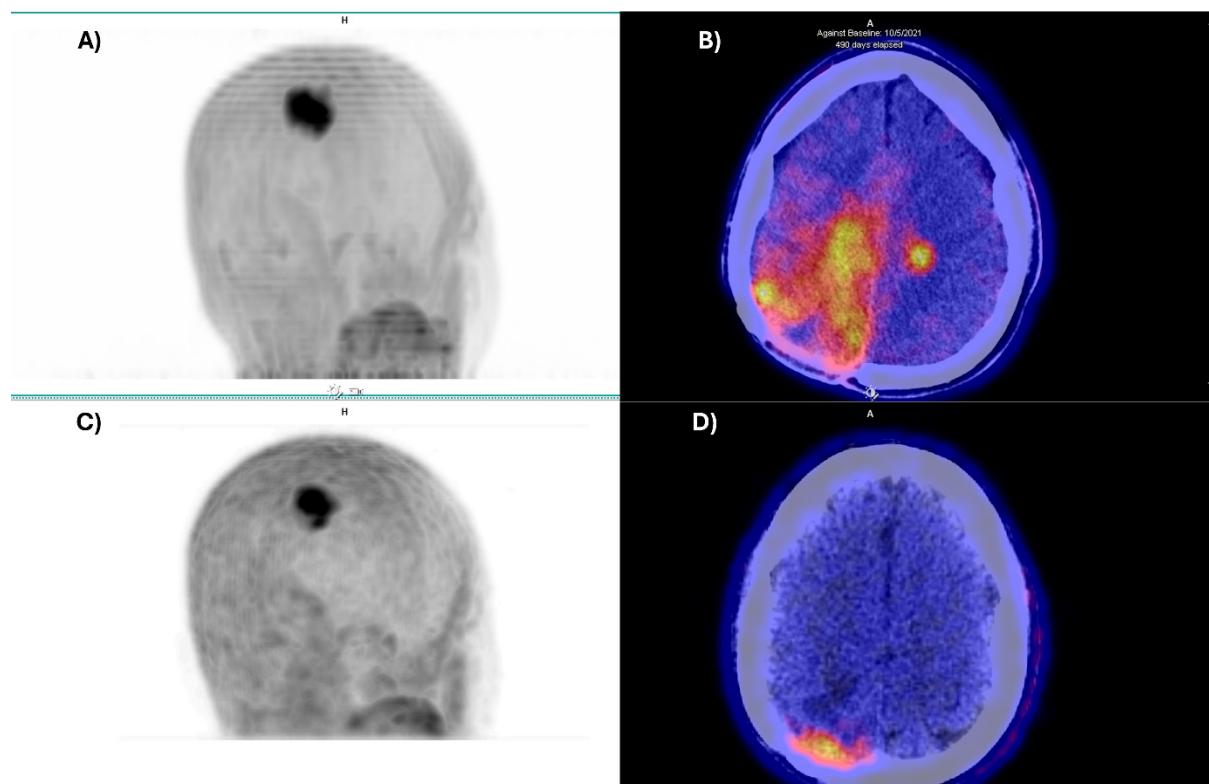
Paciente masculino de 37 años con diagnóstico de glioblastoma multiforme en la región parietal derecha diagnosticado en el 2008, tratado inicialmente con cirugía y luego RT y TMZ, en controles hasta el año 2021. Ese año se reporta recaída parietal derecha en un estudio 18F-FET-PET/CT; se realiza reintervención quirúrgica, se reseca la lesión residual y continua con TMZ más bevacizumab; presenta además una

osteomielitis del hueso parietal después de la cirugía. Una imagen por RM de 03/2022 no concluyente, muestra cambios postquirúrgicos asociados a colección epidural y burbujas aéreas con continuidad con el sistema ventricular. Clínicamente inicia con convulsiones parciales en 11/2022, por lo que solicitan nuevo estudio 18F-FET-PET/CT (Figura 4), con evidencia de importante incremento del volumen funcional de la lesión parietal derecha, con extensión al hemisferio contralateral más herniación uncal y

subfalcina. El paciente presenta un rápido deterioro neurológico y fallece en 03/2023.

Figura 3.

Incremento anormal de la concentración del trazador en la región parietal, parietooccipital y parte del frontal derecho (antes solo tejido focal en región parietal), con SUV máximo de hasta 5.44 (antes 4.68), con un volumen funcional tumoral de 220 cm³ (antes 8 cm³) y TBR de 5 (previo de 2.16), desde el punto de vista tomográfico representado por discreto aumento de la densidad del tejido cerebral, con importante efecto de masa sobre el área ventricular, con desplazamiento de la línea media hacia la izquierda.



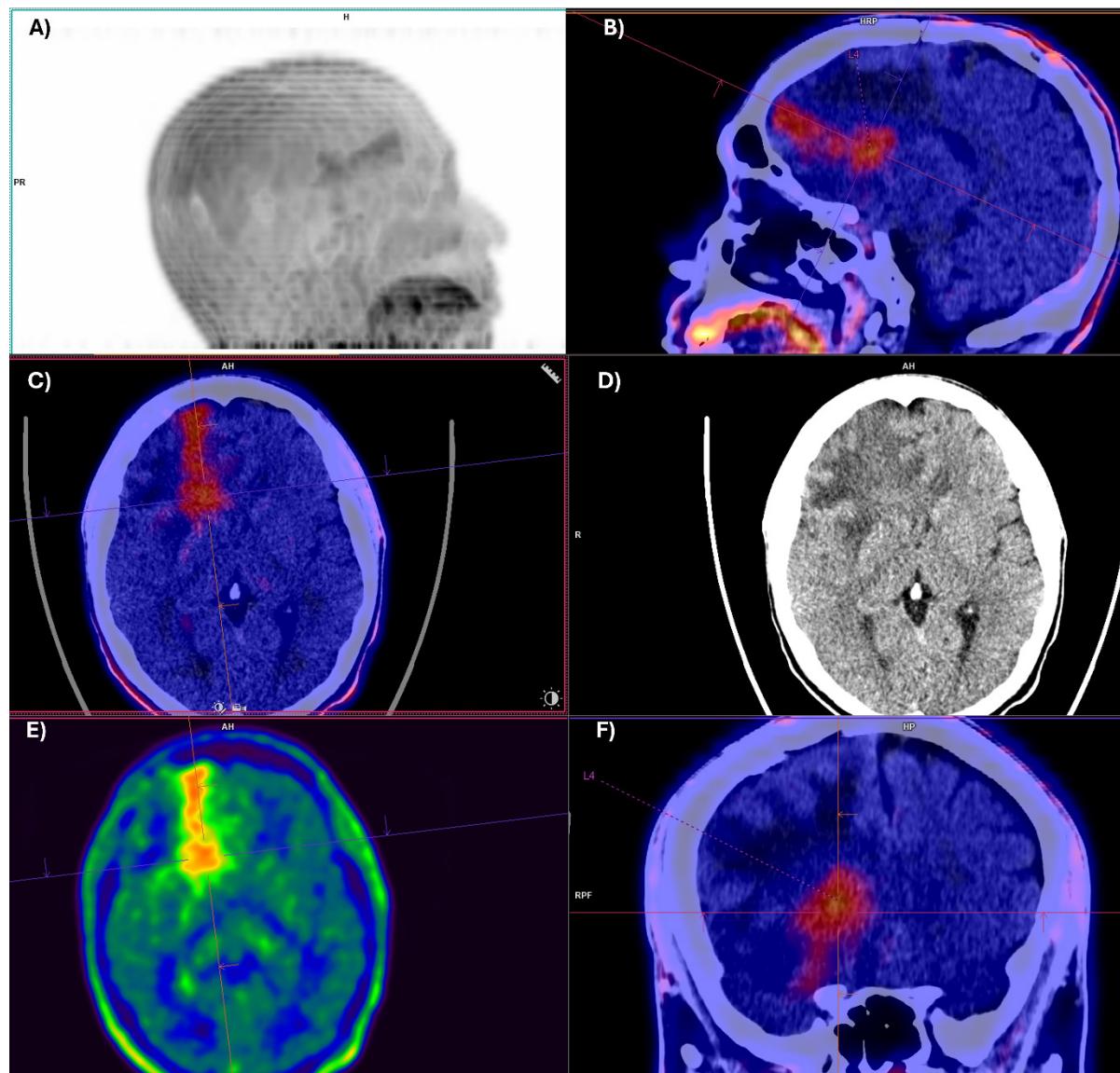
Paciente 4

Paciente masculino de 23 años con diagnóstico de astrocitoma anaplásico frontal derecho diagnosticado en el 2021, tratado inicialmente con resección quirúrgica y luego radioterapia. Inicia manejo con TMZ por 12 ciclos. Una RM de 11/2022 normal y otra de 01/2023 realizada por cefalea,

muestra cambios inflamatorios vs. radionecrosis, por lo que solicitan estudio 18F-FET-PET/CT con evidencia de áreas de viabilidad tumoral superpuestas a zonas de radionecrosis. Se decide realizar estudio histopatológico que confirma recidiva de la enfermedad, con posterior deterioro funcional progresivo y el paciente fallece.

Figura 4.

Incremento anormal de la concentración del trazador en la región frontal del lado derecho, comprometiendo asimismo la rodilla del cuerpo calloso y el cíngulo anterior, con SUV máximo de 3.08, un TBR de 2 y un volumen funcional aproximado de 7.5 cm³, correlacionando morfológicamente con algunas áreas de alteración en la intensidad en RM.



Paciente 5

Paciente masculino de 46 años con diagnóstico de oligodendrogioma anaplásico frontal derecho, grado III, diagnosticado en 03/2020, llevado a resección quirúrgica 03/2021 y en manejo con TMZ. En su seguimiento me-

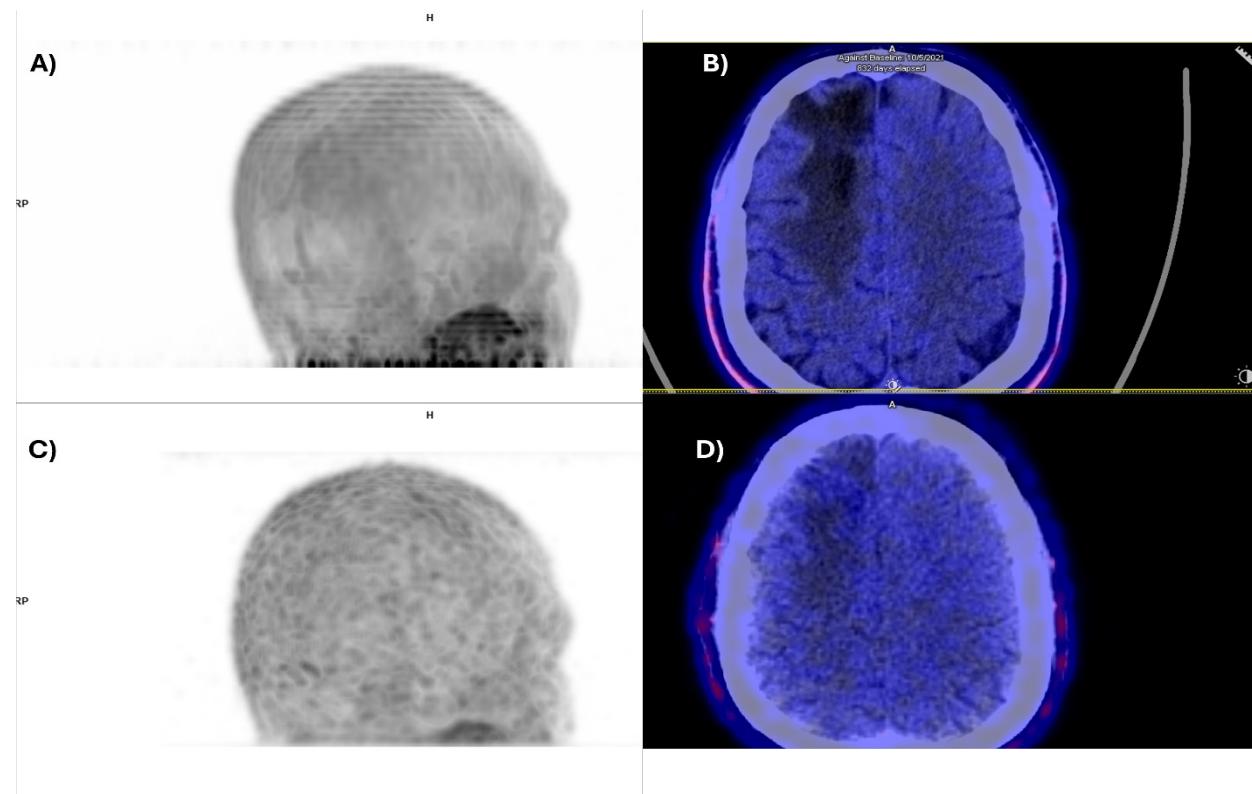
diante RM en 05/2021 documentan una zona sospechosa de viabilidad tumoral por lo que solicitan estudio 18F-FET-PET/CT que mostró una muy leve concentración tardía del radio-trazador, negativo para viabilidad tumoral, por lo que no se realiza estudio histopatológico y el paciente continúa en seguimiento y manejo con

TMZ y bevacizumab. Se realizó RM en 07/2023 negativa para malignidad. Solicitan nuevo estudio 18F-FET-PET/CT para descartar viabilidad tumoral y suspender manejo farmacológico, con

evidencia de respuesta metabólica completa al tratamiento establecido. El paciente continúa en controles con RM y por clínica sin evidencia de nueva recidiva.

Figura 5.

No se observa incremento de la concentración del trazador en el área de la lesión en estudio a nivel frontal derecho, con TBR de 1, indicando ausencia de viabilidad tumoral y hallazgos en RM atribuibles a cambios postradioterapia.



Discusión

El radiofármaco 18F-FET se conoció por primera vez en el año 1999 gracias a Wester et al.;¹⁴ utiliza como trazador a la tirosina, un aminoácido de síntesis artificial, cuyo mecanismo de acción se fundamenta en la avidez que poseen los gliomas por el consumo de aminoácidos, sobreexpresando una variedad de transportadores de L-aminoácidos (LAT) que permiten el paso del compartimiento vascular al intracelular. Una vez allí no es incorporado a la proteogénesis ni al metabolismo celular, quedando acumulado

de manera intracelular, con pico de captación tumoral máxima a los 60 minutos postinyección y sin fenómeno de recaptación.¹² Esto permite obtener las imágenes con una alta relación lesión/fondo en los tumores del SNC, sobre todo de alto grado, pero también en algunos de bajo grado, con alta sensibilidad/especificidad y se puede discernir con ello entre viabilidad tumoral vs. radionecrosis postratamiento.

Entre las indicaciones descritas en la guía EANM/EANO/RANO del 2018⁹ para el 18F-FET-PET/CT, se encuentra la diferenciación de una lesión

del sistema nervioso central para diferenciar lesiones de bajo versus alto grado, guía para biopsia, planeación de cirugía y/o radioterapia. En la recurrencia se utiliza para la diferenciación entre viabilidad tumoral vs. radionecrosis. Por otra parte, también puede utilizarse en el seguimiento de la enfermedad para la detección de transformación maligna en gliomas de grado I y II, la respuesta durante o después de la radioterapia y la diferenciación entre la respuesta tumoral de la pseudorespuesta durante la terapia antiangiogénica.

Celli et al.¹⁵ analizaron retrospectivamente a 45 pacientes con glioma tratados con quimioradioterapia, en quienes se realizó 18F-FET-PET/CT para resolver diagnósticos diferenciales de recurrencia vs. cambios inducidos por el tratamiento detectados por RM realizada en las dos semanas previas. Las evaluaciones incluyeron TBRmax, tiempo al pico (TTP), y patrón de la curva. La referencia estándar fue una MRI repetida 4-6 semanas después, mostrando una sensibilidad del 86.2 %, especificidad del 81.3 %, valor predictivo positivo del 89.3 % y valor predictivo negativo del 76.5 %.

A pesar de sus ventajas, el uso del 18F-FET-PET no está exento de limitaciones. Los falsos positivos observados en lesiones inflamatorias, infartos o hemorragias intracraneales pueden complicar la interpretación de los resultados, mientras que los falsos negativos, particularmente en gliomas de bajo grado y tumores neuroepiteliales disembioplásicos, resaltan la necesidad de correlacionar los hallazgos con otros métodos de imagen y estudios clínicos.¹⁶

Sahu et al.¹⁷ investigan la utilidad combinada de la RM junto con el 18F-FET-PET para diferenciar entre recurrencia tumoral y radionecrosis en pacientes con gliomas de alto grado. En un análisis retrospectivo de 62 pacientes tratados

previamente con cirugía y radioterapia, evaluaron la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de ambas técnicas, individualmente y en conjunto. La RM, utilizando parámetros como perfusión y espectroscopía, mostró una sensibilidad del 98 %, pero una especificidad más baja del 77 %. Por otro lado, el 18F-FET-PET presentó una especificidad del 84 % y una sensibilidad del 79 %. Sin embargo, al combinar ambas modalidades, la sensibilidad y especificidad aumentaron al 98 % y 100 %, respectivamente, logrando una precisión diagnóstica del 98 %. Estos hallazgos destacan la superioridad de un enfoque integrado para mejorar la precisión diagnóstica en pacientes con hallazgos clínicos o de imagen poco concluyentes, permitiendo una mejor toma de decisiones y evitando tratamientos innecesarios o excesivos en los pacientes.

En los casos ilustrados, el 18F-FET-PET/CT permitió identificar patrones característicos de captación asociados a actividad tumoral viable (primeros cuatro casos), que se correlacionaron con decisiones clínicas importantes, como la continuación de la quimioterapia, la inclusión de terapias biológicas como bevacizumab, o la suspensión del tratamiento oncológico en ausencia de viabilidad tumoral (caso No. 5).

Estos hallazgos refuerzan la utilidad del 18F-FET para diferenciar entre viabilidad tumoral y radionecrosis, incluso en pacientes con lesiones complejas o atípicas en la RM. Sin embargo, el acceso limitado a este tipo de estudios en países en desarrollo, como Colombia, plantea un desafío importante. Además, la necesidad de infraestructura especializada, radiofármacos de alta calidad y personal capacitado limita su implementación generalizada, lo que resalta la importancia de desarrollar iniciativas que promuevan la disponibilidad de estas tecnologías.

Conclusión

El estudio de 18F-FET-PET/CT se está consolidando como una herramienta no invasiva, segura y eficaz para la evaluación de la viabilidad tumoral en gliomas de alto grado. Su incorporación en protocolos de manejo permite optimizar decisiones terapéuticas y mejorar los desenlaces de los pacientes, especialmente en contextos complejos o de diagnóstico incierto. A futuro, se requieren estudios adicionales que evalúen su valor predictivo para la supervivencia global y libre de progresión, así como estrategias para garantizar su accesibilidad en diferentes entornos clínicos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal dentro del marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Contribución de autoría

Todos los autores contribuyeron en la concepción, redacción del borrador, redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Biografía de autores

Tatiana Cadavid Camacho. Médica Nuclear.

León Darío Ortíz Gómez. Neuro Oncólogo.

Juan Pablo Arboleda Ospina. Médico General.

Juan Carlos Ramírez Yepes. Médico Nuclear.

Iván Fabricio Vega. Médico Nuclear.

Referencias

- Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro-Oncology* [Internet]. 2022;24(Supplement_5):v1-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology* [Internet]. 2021;23(8):1231-51. Disponible en <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Bagley SJ, Kothari S, Rahman R, Lee EQ, Dunn GP, Galanis E, et al. Glioblastoma Clinical Trials: Current Landscape and Opportunities for Improvement. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2022;28(4):594-602. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-2750>
- Zhang J, Stevens MFG, Bradshaw TD. Temozolamide: mechanisms of action, repair and resistance. *Current Molecular Pharmacology* [Internet]. 2012;5(1):102-14. Disponible en: <http://doi.org/10.2174/1874467211205010102>
- Sun S, Shi D, Liu J, Lu J, Dou P, Zhou Z, et al. Glioblastoma Relapse Post-Resection Model for Therapeutic Hydrogel Investigations. *Journal of Visualized Experiments* [Internet]. 2023;(192):65026. Disponible en: <https://doi.org/10.3791/65026>
- Roldán-Valadez E, Anaya-Sánchez S, Rivera-Sotelo N, Moreno-Jiménez S. Diffusion tensor imaging-derived biomarkers performance in glioblastoma tumor regions:

- exploratory data analysis using zombie plots and diagnostic tests. *Gaceta de México [Internet]*. 2022;158(1):8361. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/GMM.21000583>
7. Strauss SB, Meng A, Ebani EJ, Chiang GC. Imaging Glioblastoma Posttreatment. *Radio-logic Clinics of North America [Internet]*. 2019;57(6):1199-216. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.07.003>
 8. Bashir A, Jacobsen SM, Henriksen OM, Broholm H, Urup T, Grunnet K, et al. Recurrent glioblastoma versus late posttreatment changes: diagnostic accuracy of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography. *Neuro-Oncology [Internet]*. 2019;21(12):1595-1606. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz166>
 9. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [¹⁸F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]*. 2019;46(3):540-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4207-9>
 10. Albert NL, Galldiks N, Ellingson BM, Van Den Bent MJ, Chang SM, Ciccone F, et al. PET-based response assessment criteria for diffuse gliomas (PET RANO 1.0): a report of the RANO group. *The Lancet Oncology [Internet]*. 2024 Jan;25(1):e29-41. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00525-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00525-9)
 11. Ouyang ZQ, Zheng GR, Duan XR, Zhang XR, Ke TF, Bao SS, et al. Diagnostic accuracy of glioma pseudoprogression identifica- tion with positron emission tomography imaging: a systematic review and meta-analysis. *Quant Imaging Med Surg [Internet]*. 2023;13(8):4943-59. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/qims-22-1340>
 12. Laverman P, Boerman OC, Corstens FH, Oyen WJ. Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med [Internet]*. 2002;29(5):681-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00259-001-0716-y>
 13. Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, Jansen NL, Seiz M, Schocke M, et al. [¹⁸F]-fluoroethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. *Neuro-Oncology [Internet]*. 2013;15(3):341-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos300>
 14. Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, et al. Synthesis and Radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-Tyrosine for Tumor Imaging. *J Nucl Med [Internet]*. 1999; 40(1):205-212. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9935078/>
 15. Celli M, Caroli P, Amadori E, Arpa D, Gurrieri L, Ghigi G, et al. Diagnostic and Prognostic Potential of ¹⁸F-FET PET in the Differential Diagnosis of Glioma Recurrence and Treatment-Induced Changes After Chemo-radiation Therapy. *Front Oncol [Internet]*. 2021;4(11):721821. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.721821>
 16. Pauleit D. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain [Internet]*. 2005;128(3):678-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/brain/awh399>

17. Sahu A, Mathew R, Ashtekar R, Dasgupta A, Puranik A, Mahajan A, et al. The complementary role of MRI and FET PET in high-grade gliomas to differentiate recurrence from radionecrosis. *Front Nucl Med* [Internet]. 2023;27(3):1040998. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnuc.2023.1040998>



Caracterización de la respuesta al tratamiento con inmunoglobulina ANTI-D en pacientes con trombocitopenia inmune primaria en un centro de salud colombiano de alta complejidad

Characterization of the response to treatment with ANTI-D immunoglobulin in patients with primary immune thrombocytopenia in a high complexity Colombian health center

- »Juan Santiago Serna-Trejos^{1*}
»Carlos Andrés Castro-Galvis²
»Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano³
»Laura Catalina Rodríguez-Fonseca³
»Juan Camilo Díaz-Beltrán⁴
»Daniela Alejandra Mantilla-Melo⁵
»Juan Camilo Ángel-Medina³
»David Altman-Salcedo³



¹ Universidad ICESI, Cali, Colombia.

² Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

³ Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

⁴ Clínica Imbanaco, Cali, Colombia.

⁵ Clínica San Rafael, Pereira, Colombia.

Recibido el 03 de marzo de 2025. Aceptado el 21 de agosto de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.748>

Resumen

Introducción: la trombocitopenia inmune primaria (TIP) es un trastorno autoinmune caracterizado por la destrucción plaquetaria y reducción en su producción. La inmunoglobulina Anti-D (Ig Anti-D) es una opción terapéutica menos costosa, pero su eficacia en la población local no está bien estudiada. **Objetivo:** describir la respuesta clínica y paraclínica al tratamiento con Ig Anti-D intravenosa (50 µg/kg) en pacientes Rh+ con TIP. **Métodos:** estudio de cohorte retrospectivo en 25 pacientes tratados entre 2020-2022 en un centro de hematología colombiano. Se analizaron variables

* Autor para correspondencia: Juan Santiago Serna, MD, MSc, Phd, residente de Medicina Interna. Universidad ICESI, Cali, Colombia.

Correo electrónico: juansantiagosenatrejos@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.748>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

sociodemográficas, clínicas y paraclínicas. La respuesta se definió como un recuento plaquetario (RP) $>30.000/\mu\text{L}$ o un incremento ≥ 2 veces el valor basal. **Resultados:** El 80 % respondió al tratamiento, con una mediana de RP postratamiento de $94.000/\mu\text{L}$ al año. La mayoría (70 %) requirió 2-4 dosis. Las manifestaciones hemorrágicas en piel y mucosas disminuyeron significativamente. La caída de hemoglobina fue leve en el 33.3 %. Se reportaron efectos adversos leves como astenia (20.8%) y osteomioartralgias (4.2%). **Conclusión:** el tratamiento con Ig Anti-D mostró una alta eficacia y tolerancia en pacientes que no respondieron a esteroides, con un perfil de seguridad favorable y resultados superiores a los reportados internacionalmente. Su uso puede ser una opción viable en esta población.

Palabras clave: inmunoglobulina Rho(D); púrpura trombocitopénica idiopática; trombocitopenia inmune primaria.

Abstract

Introduction: Primary immune thrombocytopenia (PIT) is an autoimmune disorder characterized by platelet destruction and reduced platelet production. Anti-D immunoglobulin (Anti-D Ig) is a less expensive therapeutic option, but its efficacy in the local population is not well studied. **Objective:** To describe the clinical and paraclinical response to treatment with intravenous Anti-D Ig (50 µg/kg) in Rh+ patients with TIP. **Methods:** Retrospective cohort study in 25 patients treated between 2020-2022 in a hematology center in Colombia. Sociodemographic, clinical and paraclinical variables were analyzed. Response was defined as a platelet count (PR) $>30,000/\mu\text{L}$ or an increase ≥ 2 times the baseline value. **Results:** 80% responded to treatment, with a median post-treatment PR of $94,000/\mu\text{L}$ at 1 year. Most (70%) required 2-4 doses. Skin and mucosal hemorrhagic manifestations decreased significantly. Hemoglobin drop was mild in 33.3%. Mild adverse effects such as asthenia (20.8%) and osteomioarthralgias (4.2%) were reported. **Conclusion:** Treatment with Ig Anti-D showed high efficacy and tolerance in patients who did not respond to steroids, with a favorable safety profile and results superior to those reported internationally. Its use may be a viable option in this population.

Keywords: Rho(D) immune globulin; purpura, thrombocytopenic, Idiopathic; primary immune thrombocytopenia.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad autoinmune que resulta de la interacción compleja entre autoanticuerpos dirigidos contra las plaquetas y una producción insuficiente de estas por los megacariocitos.¹⁻⁴ Este desequilibrio inmunológico genera una disminución persistente del recuento plaquetario en sangre periférica ($<100.000/\text{mm}^3$), acompañado de manifestaciones hemo-

rrágicas petequiales en piel y mucosas. Para su diagnóstico, es fundamental excluir otras causas de trombocitopenia, como trastornos hematológicos, infecciosos o neoplásicos, entre otros.⁵⁻⁸

La clasificación de TIP, basada en su tiempo de evolución, incluye las formas: recientemente diagnosticada (<3 meses), persistente ($3-12$ meses) y crónica (>12 meses). Este último subtipo es el más prevalente en adultos y repre-

senta un desafío clínico, no solo por su impacto directo sobre la hemostasia, sino también por las complicaciones asociadas a su manejo y evolución.⁹⁻¹³ En Estados Unidos la incidencia de TIP crónica en adultos varía entre 9.5 y 23.6 casos por cada 100.000 habitantes, con predominancia en mujeres menores de 70 años. En contraste, en hombres mayores de esta edad, se observa una incidencia ligeramente superior. En Colombia, aunque la literatura es escasa, se ha documentado un comportamiento clínico y epidemiológico similar al de otras regiones.^{14,15}

El manejo de TIP implica decisiones complejas que integran la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas, el riesgo individual de sangrado y las preferencias del paciente. Aunque algunos casos de TIP leve pueden manejarse sin intervención, recuentos plaquetarios por debajo de 20.000-30.000/mm³ o hemorragias activas suelen indicar la necesidad de tratamiento inmediato.^{16,17} Los objetivos terapéuticos incluyen la prevención de sangrados graves, la reducción de complicaciones y la mejora de la calidad de vida.^{2,17} Entre las opciones de tratamiento inicial, los esteroides han demostrado tasas de respuesta de hasta 75-85 %, pero su perfil de toxicidad limita su uso prolongado.^{12,18-21} Las inmunglobulinas intravenosas (IVIG) y la inmunoglobulina Anti-D (Ig Anti-D), constituyen alternativas de primera línea en pacientes refractarios o intolerantes a los esteroides, destacándose por su capacidad para aumentar rápidamente los recuentos plaquetarios y su perfil de seguridad relativamente favorable.²²⁻²⁴

La Ig Anti-D es un producto inmunológico derivado del plasma de donantes RhD inmunizados. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los receptores Fc en monocitos y macrófagos mediante glóbulos rojos recubiertos con IgG, lo que reduce la fagocitosis de plaquetas.^{18,23,25} Además de ser una opción menos costosa que las IVIG, la Ig Anti-D ha demostrado tasas de respuesta plaquetaria

sostenida del 40-80 % en diversos estudios internacionales, con eventos adversos generalmente leves, como cefalea, fiebre y reacciones cutáneas.^{26,27} Sin embargo, su efecto es transitorio y algunos pacientes pueden experimentar recaídas en un 21-30 % de los casos.^{26,27}

En el contexto local, la experiencia con Ig Anti-D es limitada y no existen estudios que caractericen de manera detallada su respuesta en nuestra población. Este vacío en la literatura resalta la necesidad de generar evidencia que permita guiar estrategias terapéuticas más efectivas y costo-eficientes. Por tanto, este estudio tiene como objetivo evaluar la respuesta clínica y paraclinica al tratamiento con Ig Anti-D intravenosa en pacientes con TIP crónica atendidos en un servicio de hematología en Colombia. Los hallazgos contribuirán a un entendimiento más profundo del impacto de este tratamiento en nuestra población, ayudando a optimizar el manejo de esta enfermedad compleja y heterogénea.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo con diseño de serie de casos, de carácter retrospectivo, en pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria (TIP) atendidos en un servicio de hematología de un centro de alta complejidad en Colombia entre los años 2020 y 2022. La ausencia de grupo de comparación, cálculo de tamaño de muestra y evaluación de exposición o riesgo justifican su clasificación como serie de casos.

Población

Se incluyeron todos los pacientes mayores de

18 años con diagnóstico confirmado de TIP, Rh positivos, que recibieron tratamiento con inmunoglobulina Anti-D intravenosa (50 µg/kg). No se realizó cálculo de tamaño de muestra, dado que se incluyó la totalidad de los casos disponibles en el periodo de estudio.

Variables y definiciones

Se recolectaron variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas relevantes, previamente identificadas mediante revisión bibliográfica y prueba piloto en las historias clínicas. Las variables cuantitativas fueron evaluadas para determinar su distribución; se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para normalidad, complementada con medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar para variables normales, y mediana y rango intercuartílico [RIC] para variables no normales).

Las definiciones de respuesta terapéutica utilizadas fueron:

- Respuesta completa (RC): recuento plaquetario (RP) >100.000/µL y ausencia de manifestaciones hemorrágicas.
- Respuesta parcial (RPc): RP >30.000/µL o incremento ≥ 2 veces el valor basal, con disminución clínica de manifestaciones hemorrágicas.
- Sin respuesta (SR): ausencia de incremento plaquetario significativo y persistencia de manifestaciones hemorrágicas.
- Refractariedad: falta de respuesta a ≥ 2 líneas de tratamiento, incluyendo esteroides e Ig Anti-D.

Procedimiento

El investigador principal capacitó a los colabora-

dores en el uso del sistema de historia clínica electrónica y en la aplicación del instrumento de recolección de datos, elaborado en Microsoft Excel®. Cada paciente fue identificado mediante un código único, garantizando el anonimato.

Consideraciones éticas

De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, esta investigación fue clasificada como de riesgo mínimo, sin requerimiento de consentimiento informado por tratarse de revisión documental de historias clínicas. Los datos personales de identificación fueron tratados de manera confidencial. El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de ética en investigación de la institución, cumpliendo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, empleando proporciones y medidas de tendencia central según la naturaleza de los datos. Los recuentos plaquetarios se describieron mediante medianas y RIC. Los datos fueron procesados en Stata® y Microsoft Excel®.

Resultados

Características clínicas de los pacientes antes del tratamiento

La edad promedio de los pacientes fue de 49 años (± 15), con una mediana de 51 años (rango: 16-75). El 80 % de los casos ocurrieron entre los 35 y 75 años, siendo el 88 % mujeres y el 12 % hombres. El tiempo de evolución antes del inicio del tratamiento mostró que el 56 % tenía una TIP crónica (>12 meses), el 32 % una TIP

persistente (3-12 meses) y el 12 % una TIP recientemente diagnosticada (<3 meses). La comorbilidad más frecuente fue la anemia ferropénica

(52 %), seguida de hipertensión arterial (32 %) y dislipidemia (20 %) (Tabla 1).

Tabla 1.

Características clínicas de los pacientes antes del tratamiento con inmunoglobulina Anti-D.

	Características clínicas (n=25)	n (%)
Edad al inicio de tratamiento (años)		
Promedio (DE)		49 (± 15)
Mediana (rango)		51 (16-75)
15-34		4 (16)
35-54		12 (48)
55-74		8 (32)
75-94		1 (4)
Género		
Mujer		22 (88)
Hombre		3 (12)
Tiempo de evolución antes de tratamiento (meses)		
Mayor de 12 meses		14 (56)
De 3 a 12 meses		8 (32)
Menor de 3 meses		3 (12)
Comorbilidades		
Anemia		13 (52)
Hipertensión arterial (HTA)		8 (32)
Dislipidemia		5 (20)
Hipotiroidismo controlado		4 (16)
Otras*		4 (16)
Manifestaciones hemorrágicas previas		
Lesiones cutáneas		10 (40)
Sangrados en mucosas		7 (28)
Conteo de plaquetas previo/μL		
Promedio (DE)		22544 (± 11745)
Mayor de 15000		18 (72)
Menor de 15000		7 (28)

Características clínicas (n=25)	n (%)
Tratamientos previos	
Esteroides	23 (92)
Gammaglobulina intravenosa	5 (20)
Transfusión de plaquetas	6 (24)
Danazol	3 (12)
Número de tratamientos previos	
1	13 (52)
2	6 (24)
3	4 (16)
Tratamientos concomitantes	
Esteroides	19 (76)
Danazol	4 (16)
Gammaglobulina intravenosa	3 (12)
Esplenectomía	3 (12)
Otros**	2 (8)

* Asma: 1 paciente, sífilis: 1 paciente, diabetes mellitus: 2 pacientes.

** Rituximab: 1 paciente, azatioprina: 1 paciente.

Sólo el 8 % de los casos usó la Ig Anti-D como medicamento inicial; los casos restantes recibieron otros tratamientos de primera línea, sobre todo esteroides. Sólo 3 pacientes (12 %) recibieron la Ig Anti-D sin ningún otro tratamiento concomitante; el tratamiento concomitantemente más empleado fue la prednisona en una dosis de 10-50 mg/día con descenso gradual hasta suspender.

Respuesta al tratamiento

El 80% de los pacientes presentó una respuesta al tratamiento con Ig Anti-D intravenosa, definida como un recuento plaquetario (RP) >30.000/ μ L o un incremento ≥ 2 veces el valor basal. La mediana del RP antes del tratamiento fue de 25.000/ μ L (RIC: 13.000-29.000). La mediana de

los RP en los controles a 1 semana-1 mes, 2-4 meses, 6-8 meses y 12-13 meses fue 76.500/ μ L (RIC: 35.666-144.750), 123.000/ μ L (RIC: 83.000-166.500), 119.250/ μ L (RIC: 73.000-203.400) y 94.000/ μ L (RIC: 32.000-320.000), respectivamente (Tabla 2, Figura 1).

El análisis mostró un aumento en el recuento plaquetario tras la administración del tratamiento, con estabilización de las cifras entre los 4 y 12 meses de seguimiento. No se describió la respuesta según el tiempo de evolución de la TIP, ni de acuerdo con los tratamientos recibidos previamente. Tampoco se documentó de forma sistemática la frecuencia de manifestaciones hemorrágicas posteriores al tratamiento (Figura 1).

Tabla 2.

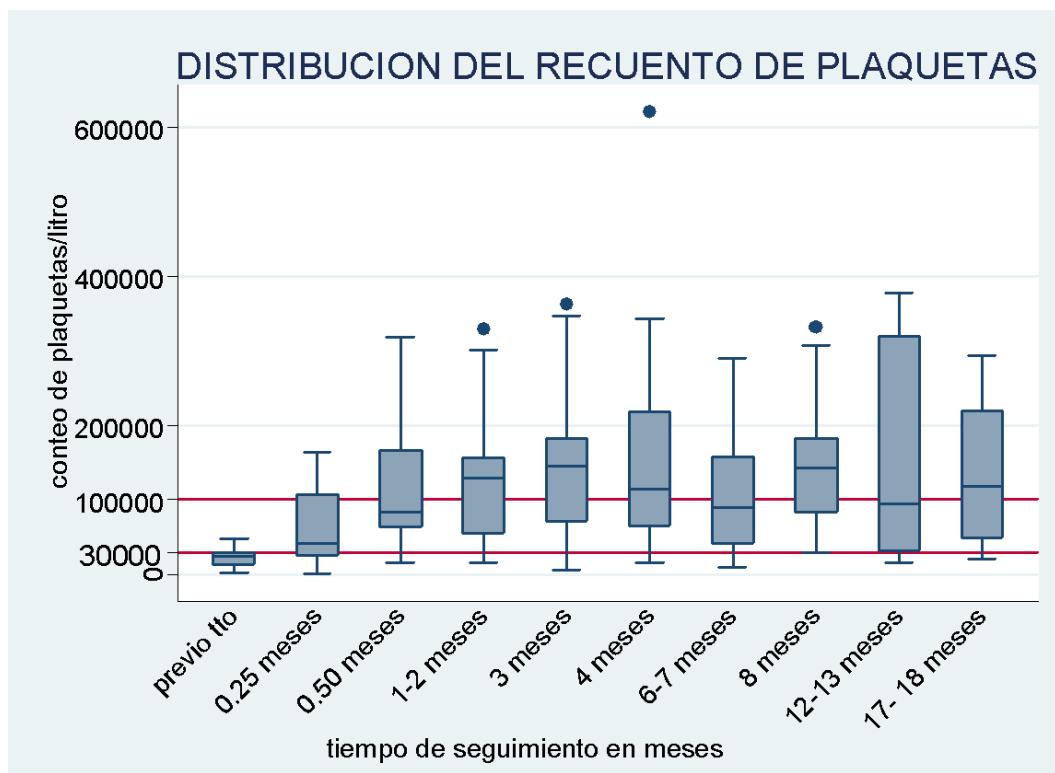
Recuento de plaquetas y dosis recibidas

Recuento de plaquetas y dosis	Mediana (RIC)
Recuento de plaquetas	
Antes del tratamiento	25.000 (13.000-29.000)
1 semana-1 mes	76.500 (35.666-144.750)
2-4 meses	123.000 (83.000-166.500)
6-8 meses	119.250 (73.000-203.400)
12-13 meses	94.000 (32.000-320.000)
Dosis requeridas	
2-4 dosis	70 %
1 dosis	5 %
6 dosis	20 %
Esplenectomía requerida	10 %

RIC= rango intercuartílico.

Figura 1.

Distribución del recuento de plaquetas según los meses de seguimiento



Seguimiento y variación de respuesta

Durante los primeros dos meses posteriores al inicio del tratamiento con Ig Anti-D, se observó un incremento progresivo del recuento plaquetario en la mayoría de los pacientes, alcanzando cifras superiores a 50.000/ μ L en un número considerable de casos. Este aumento inicial fue más evidente en los controles de 2 a 4 meses, donde se registraron las medianas más altas de recuento plaquetario.

Posteriormente, entre los 6 y 8 meses, los valores se mantuvieron relativamente estables, con una tendencia a conservar cifras por encima de los niveles basales. En el seguimiento a 12-13 meses, aunque se observó una mayor dispersión en los valores, la mediana se mantuvo elevada respecto al inicio, lo que indica que en varios pacientes, los incrementos plaquetarios se sostuvieron en el tiempo.

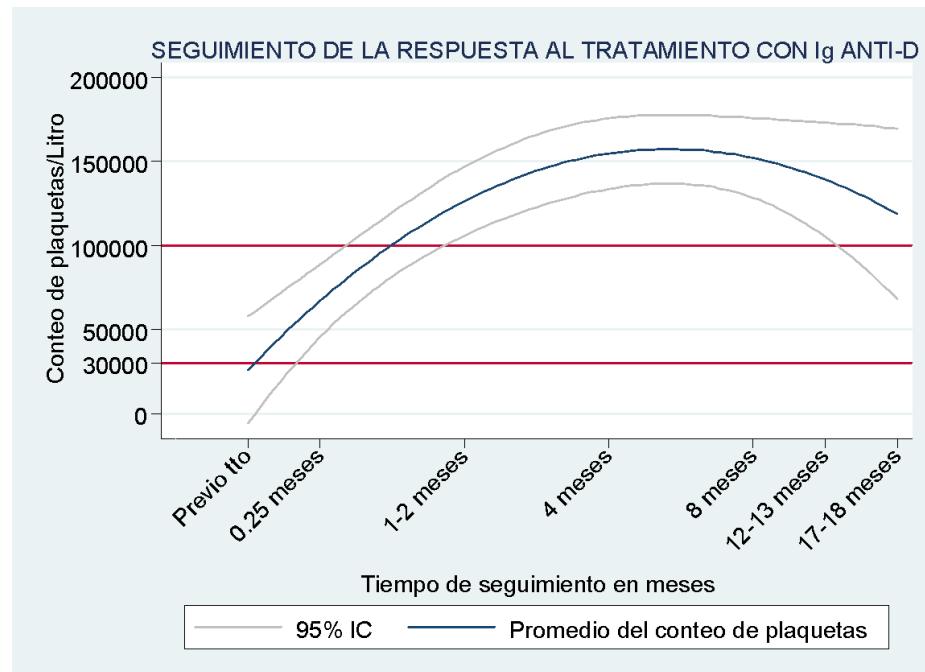
El análisis del intervalo de confianza (IC 95 %)

evidenció una variabilidad individual importante en la magnitud de la respuesta, lo que refleja heterogeneidad entre los pacientes. Algunos mantuvieron recuentos elevados de forma sostenida, mientras que otros presentaron descensos posteriores, aunque sin retorno a los valores basales iniciales en la mayoría de los casos.

No se realizó un análisis estratificado de la respuesta según el tiempo de evolución de la TIP (recientemente diagnosticada, persistente o crónica), ni en función de los tratamientos recibidos previamente. Tampoco se documentó de manera sistemática la frecuencia de manifestaciones hemorrágicas posteriores al inicio del tratamiento, lo cual constituye una limitación del presente estudio. Estos hallazgos muestran que la variación de la respuesta plaquetaria a lo largo del seguimiento se caracterizó por un incremento temprano en los primeros meses, seguido de una tendencia hacia la estabilización en el mediano plazo, con diferencias interindividuales notables (Figura 2).

Figura 2.

Seguimiento de la respuesta al tratamiento con Ig anti-D según el conteo de plaquetas



Efectos adversos

Se registró una disminución de hemoglobina en algunos pacientes: un 33.3 % presentó descenso leve (-2 a -1 g/dL) y un 6.6 % tuvo descensos mayores (-4 a -5 g/dL). La mediana de hemoglobina antes y después del tratamiento fue de 13.8 g/dL (RIC: 12-14) y 13.3 g/dL (RIC: 12-14), respectivamente. Entre los efectos adversos no graves, se reportaron astenia y adinamia en el 20.8 % y osteomioartralgias en el 4.2 % de los casos.

No se documentaron efectos adversos graves como muerte, anafilaxia, reacción infusional, coagulación intravascular diseminada, hemólisis intravascular o lesión renal aguda (Tabla 3).

Tabla 3.

Efectos adversos

Efectos adversos	n (%)
Caída de hemoglobina g/dL (n=15)	
Promedio (\pm DE)	0 (± 2)
-2 a -1	5 (33.3)
0 a 1	5 (33.3)
2 a 3	4 (26.6)
4 a 5	1 (6.6)
Otros efectos adversos (n=24)	
Astenia, adinamia	5 (20.8)
Osteomioartralgias	1 (4.2)

Discusión

La TIP es una enfermedad compleja que representa un desafío significativo en su manejo clínico, debido a la heterogeneidad en su presentación y respuesta a los tratamientos. Los resultados documentados en nuestro estudio sugieren una alta respuesta al tratamiento con inmunoglobulina Anti-D, lo cual apoya considerarla como una alternativa terapéutica especial-

mente en contextos donde existen limitaciones de acceso a esquemas de segunda línea establecidos.

Naithani et al. demostraron que la inmunoglobulina Anti-D intravenosa alcanza una tasa de respuesta global del 65 %, siendo más efectiva en pacientes con TIP recientemente diagnosticada (77 %) frente a la crónica (60 %). En nuestro estudio, el 80 % de los pacientes mostró respuesta sostenida en el tiempo, hallazgo que se alinea con lo previamente descrito y que refuerza la importancia de considerar esta opción terapéutica en escenarios de práctica clínica real.^{2,28}

Por otro lado, Bylsma et al. realizaron una revisión sistemática que enfatiza la falta de ensayos clínicos rigurosos sobre tratamientos de segunda línea para TIP, como el Anti-D. Nuestros hallazgos contribuyen al conocimiento al describir una cohorte con tasas de respuesta superiores al 75 % y un perfil de seguridad aceptable, aunque no se evaluaron factores de confusión ni variables de comparación con otros agentes como los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RAs).²

Longhurst et al. describieron la eficacia del Anti-D, señalando una respuesta sostenida en el 70 % de los pacientes y efectos adversos mínimos, principalmente hemólisis leve y transitoria. Estos hallazgos concuerdan con nuestra serie, en la cual los eventos adversos fueron en su mayoría leves y no se documentaron complicaciones graves como muerte, anafilaxia, reacción infusional, coagulación intravascular diseminada, hemólisis intravascular o lesión renal aguda.²⁹

De igual manera, Rodeghiero et al. introdujeron un cambio de paradigma al enfatizar que el objetivo primario en el tratamiento de TIP no debería centrarse en normalizar el

recuento plaquetario, sino en prevenir eventos hemorrágicos. Este enfoque es relevante para interpretar nuestros resultados, dada la baja frecuencia de manifestaciones de sangrado posterior al tratamiento con inmunoglobulina Anti-D en nuestra cohorte.³⁰

Xiao et al. evaluaron combinaciones terapéuticas y concluyeron que la dexametasona combinada con rituximab ofrece ventajas a largo plazo. Aunque nuestro estudio se centró exclusivamente en Anti-D, su éxito destaca su viabilidad como una alternativa en pacientes donde las combinaciones o agentes inmunomoduladores no son factibles por costos o efectos secundarios.³¹ Por otra parte, Lakhwani et al. evaluaron la administración intramuscular de Anti-D, reportando una eficacia similar al uso intravenoso, pero con menor incidencia de efectos adversos. Aunque nuestro análisis se limitó a la descripción de la respuesta al Anti-D, sus resultados apoyan su viabilidad como opción en pacientes donde los inmunomoduladores o terapias combinadas no son accesibles.²⁶

Mishra et al. resaltaron el Anti-D como una opción costo-efectiva en entornos con recursos limitados, con una tasa de respuesta del 88.89 %. Este aspecto resulta de particular relevancia en nuestro contexto, donde terapias de alto costo como rituximab o TPO-RAs no siempre están disponibles. Nuestros resultados son consistentes con esa tendencia, documentando incrementos plaquetarios sostenidos y ausencia de efectos adversos graves, aunque con la limitación del tamaño muestral y la naturaleza descriptiva del estudio.³²

Entre las fortalezas de este trabajo se destaca la caracterización detallada de una cohorte de pacientes con TIP tratados con Anti-D en un centro de alta complejidad, incluyendo seguimiento longitudinal y análisis de seguridad. Sin embargo, deben señalarse limitaciones impor-

tantes: el diseño observacional descriptivo no permite establecer asociaciones causales; no se realizó análisis de subgrupos según tiempo de evolución de la TIP o terapias previas; no se describió de forma sistemática la frecuencia de sangrado posterior al tratamiento, y no se evaluaron factores de confusión. Estos aspectos limitan la generalización de los hallazgos y deberán ser explorados en estudios futuros con mayor rigor metodológico.

Conclusión

Los resultados de esta serie de casos muestran que la inmunoglobulina Anti-D se asoció con una elevada proporción de respuesta plaquetaria en pacientes con trombocitopenia inmune primaria atendidos en un centro de alta complejidad.

La mayoría de los pacientes alcanzaron incrementos sostenidos en el recuento plaquetario durante el seguimiento, con registro de efectos adversos en su mayoría leves y ausencia de complicaciones graves como muerte, anafilaxia, reacción infusional, coagulación intravascular diseminada, hemólisis intravascular o lesión renal aguda.

Estos hallazgos permiten considerar la inmunoglobulina Anti-D como una alternativa terapéutica en contextos donde el acceso a esquemas de segunda línea es limitado. Sin embargo, el reducido tamaño de muestra, la ausencia de grupo comparador y la falta de evaluación de factores de confusión limitan la posibilidad de establecer conclusiones definitivas.

Futuros estudios con diseños analíticos y muestras más amplias serán necesarios para evaluar de manera rigurosa la seguridad, la respuesta en subgrupos específicos y su papel dentro de las estrategias terapéuticas de segunda línea en

la trombocitopenia inmune primaria.

Fuente de financiación

Autofinanciado.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Contribución de autoría

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador- redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Biografía de autores

Juan Santiago Serna-Trejos. MD, MSc, PhD, residente de Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna, Universidad ICESI, Cali, Colombia.

Carlos Andrés Castro-Galvis. Médico, residente de Medicina de Urgencias. Departamento de Medicina de Urgencias, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano. Médica. Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

Laura Catalina Rodríguez-Fonseca. Médica, residente de Radiología. Departamento de Radiología e imágenes diagnosticas, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

Juan Camilo Díaz-Beltrán. Médico UCI. Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia.

Daniela Alejandra Mantilla-Melo. Médica. Depar-

tamento de Medicina de Urgencias, Clínica San Rafael, Pereira, Colombia.

Juan Camilo Ángel-Medina. Médico. Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

David Altman-Salcedo. Médico. Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

Referencias

1. Vizcaíno G. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune crónica. Buscando algo mejor. Revisión. Invest Clin [Internet]. 2009;50(1):1-11. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/28730>
2. Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, et al. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. Am J Hematol [Internet]. 2019;94(1):118-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25301>
3. Donga PZ, Bilir SP, Little G, Babinchak T, Munakata J. Comparative treatment-related adverse event cost burden in immune thrombocytopenic purpura. J Med Econ [Internet]. 2017;20(11):1200-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13696598.2017.1370425>
4. Provan D, Newland AC. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. Adv Ther [Internet]. 2015;32(10):875-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0251-z>

5. Abdelmahmuod EA, Ali E, Ahmed MA, Yassin MA. Eltrombopag and its beneficial role in management of ulcerative Colitis associated with ITP as an upfront therapy case report. *Clin Case Reports* [Internet]. 2021;9(3):1416-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/CCR3.3783>
6. Nomura S. Advances in diagnosis and treatments for immune thrombocytopenia. *Clin Med Insights Blood Disord* [Internet]. 2016;9:15-22. Disponible en: <https://doi.org/10.4137/CMBDS39643>
7. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol* [Internet]. 2020;188(3):450-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.16161>
8. Bidika E, Fayyaz H, Salib M, Memon AN, Gowda AS, Rallabhandi B, et al. Romiplostim and Eltrombopag in Immune Thrombocytopenia as a Second-Line Treatment. *Cureus* [Internet]. 2020;1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.9920>
9. Provan D. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* [Internet]. 2019;26(22):3780. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1419>
10. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* [Internet]. 2011;377(9763):393-402. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60959-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60959-2)
11. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med* [Internet]. 2020;2(11):2048-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00521-8>
12. Tărniceriu CC, Hurjui LL, Florea ID, Hurjui I, Grădinaru I, Tanase DM, et al. Immune Thrombocytopenic Purpura as a Hemorrhagic Versus Thrombotic Disease: An Updated Insight into Pathophysiological Mechanisms. *Med* [Internet]. 2022;58(2):1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina58020211>
13. Perera M, Garrido T. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. *Hematology* [Internet]. 2017;22(1):41-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1219497>
14. Montaño JA, Cuéllar F, Maya LM et al. Púrpura trombocitopénica autoinmune crónica en adultos. Análisis de 80 pacientes observados durante una década. *Acta Médica Colomb* [Internet]. 1992;17(4):221-8. Disponible en: <https://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/4221/3333>
15. González-López TJ, Alperovich G, Burillo E, Espejo-Saavedra Soler M, Rebollo-Gómez E, Hernández I, et al. Epidemiology, Treatment Patterns, and Cost Analysis of Immune Thrombocytopenia in Spain between 2014 and 2020: A Population-based Study. *THOpen* [Internet]. 2024;08(03):e252-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/a-2336-1062>
16. Bavunoğlu I, Eşkazan AE, Ar MC, Cengiz M, Yavuzer S, Salihoglu A, et al. Treatment of patients with immune thrombocytopenia admitted to the emergency room.

- Int J Hematol [Internet]. 2016;104(2):216-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2003-5>
17. Waghmare B V, Jajoo S. Navigating Primary Immune Thrombocytopenia During Pregnancy: Management Strategies and Considerations: A Comprehensive Review. Cureus [Internet]. 2024;1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.67284>
18. Witkowski M, Witkowska M, Robak T. Autoimmune thrombocytopenia: Current treatment options in adults with a focus on novel drugs. Eur J Haematol [Internet]. 2019;103(6):531-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.13319>
19. Xiao Q, Lin B, Wang H, Zhan W, Chen P. The Efficacy of High-Dose Dexamethasone vs. Other Treatments for Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia: A Meta-Analysis. Front Med [Internet]. 2021;8:1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.656792>
20. Pishko AM, Misgav M, Cuker A, Cines DB, George JN, Vesely SK, et al. Management of antithrombotic therapy in adults with immune thrombocytopenia (ITP): a survey of ITP specialists and general hematologist-oncologists. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2018;46(1):24-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1649-7>
21. Liu X, Bai X, Chen F, et al. Chinese guidelines for treatment of adult primary immune thrombocytopenia. Int J Hematol [Internet]. 2018;107(6):615-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2445-z>
22. Martínez-Carballera D, Bernardo Á, Caro A, Soto I, Gutiérrez L. Treatment of Immune Thrombocytopenia: Contextualization from a Historical Perspective. Hematol Rep [Internet]. 2024;16(3):390-412. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/hematolrep16030039>
23. Manasa K, Soumya R, Vani R. Phytochemicals as potential therapeutics for thrombocytopenia. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2016;41(3):436-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1257-8>
24. Fleishaker DL, Mukherjee A, Whaley FS, Daniel S, Zeiher BG. Safety and pharmacodynamic dose response of short-term prednisone in healthy adult subjects: A dose ranging, randomized, placebo-controlled, crossover study. BMC Musculoskelet Disord [Internet]. 2016;17(1):1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1135-3>
25. Mititelu A, Onisâi MC, Roșca A, Vlăduceanu AM. Current Understanding of Immune Thrombocytopenia: A Review of Pathogenesis and Treatment Options. Int J Mol Sci [Internet]. 2024;25(4):1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms25042163>
26. Lakhwani S, López-Las Heras A, Rodríguez-García P, Iraheta S, Martín-Santos T, Rodríguez-Salazar MJ, et al. Intramuscular Anti-D treatment for immune thrombocytopenia: A single centre experience. Br J Haematol [Internet]. 2023;200(3):353-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.18484>
27. Thapa Chhetri S, Kunwor B, Sharma B, Joshi P, Timilsina S. Immune Thrombocytopenic Purpura in an Adult Male: A Case Report. Cureus [Internet]. 2023;37942396. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.46664>

28. Naithani R, Kumar R, Mahapatra M, Tyagi S, Saxena R. Efficacy and safety of anti-D for treatment of adults with immune thrombocytopenia. *Platelets*. 2009;20(7):525-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.01000.x>
29. Longhurst HJ, O'Grady C, Evans G, De Lord C, Hughes A, Cavenagh J, et al. Anti-D immunoglobulin treatment for thrombocytopenia associated with primary antibody deficiency. *J Clin Pathol* [Internet]. 2002;55(1):64-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jcp.55.1.64>
30. Rodeghiero F. First-line therapies for immune thrombocytopenic purpura: Re-evaluating the need to treat. *Eur J Haematol* [Internet]. 2008;80(SUPPL. 69):19-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04829-4>
31. Xiao Q, Lin B, Wang H, Zhan W, Chen P. The Efficacy of High-Dose Dexamethasone vs. Other Treatments for Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia: A Meta-Analysis. *Front Med* [Internet]. 2021;8(May). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.656792>
32. Mishra K, Kumar S, Singh K, Jandial A, Sandal R, Kant K. Real - world experience of anti - D immunoglobulin in immune thrombocytopenia. *Ann Hematol* [Internet]. 2022;101:1173-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04829-4>



Impacto presupuestal de dasatinib comparado con nilotinib como terapias en primera y segunda línea de tratamiento en leucemia mieloide crónica en Colombia

Budget impact of dasatinib compared to nilotinib as first- and second-line therapies for chronic myeloid leukemia in Colombia

»Amado J Karduss-Urueta¹
»Jaime González²
»Kenny Gálvez³
»Yudelyn Asmith Medina⁴
»Rafael Alberto Niño Castro⁴
»Andrea Franco Sierra⁴

ID
ID
ID
ID
ID
ID

¹ Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.

² Oncólogos del Occidente, Medellín, Colombia.

³ Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

⁴ Invalue Health Solutions, Bogotá, Colombia.

Recibido el 13 de mayo de 2025. Aceptado el 09 de octubre de 2025.

<https://doi.org/10.51643/22562915.766>

Resumen

Introducción: la leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia hematológica tratada con inhibidores de tirosina quinasa (TKI), que han mejorado la supervivencia, pero generan retos financieros para los sistemas de salud. **Objetivo:** realizar un análisis de impacto presupuestal (AIP) desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, comparando dasatinib y nilotinib, dos de los principales TKI de segunda generación utilizados en el tratamiento de primera y segunda línea de la LMC. **Métodos:** se realizó un análisis de impacto presupuestario desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, utilizando un modelo de Markov y árbol de decisión con un horizonte de diez años. Se compararon dasatinib y nilotinib en primera y segunda línea para pacientes con LMC en fase crónica, positivos para el cromosoma Filadelfia. Se incluyeron costos de tratamiento, administración y seguimiento, basados en fuentes locales, revisión sistemática y expertos. La robustez del modelo fue evaluada mediante análisis de sensibilidad. **Resultados:** se consideró una cohorte de 507 pacientes con LMC en fase crónica. En el escenario propuesto, incrementar en 20 % el uso de Dasatinib generó

* Autor para correspondencia: Andrea Franco Sierra Química Farmacéutica, especialista en epidemiología.

Correo electrónico: andrea.franco@invaluehs.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.766>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

ahorros significativos: COP 9.723.724.191 en primera línea y COP 11.779.449.007 en segunda línea. **Conclusiones:** dasatinib representa una alternativa presupuestalmente favorable frente a nilotinib, gracias a su menor costo anual y eficacia clínica comparable. Los ahorros podrían optimizarse utilizando su precio mínimo en el mercado. Una adecuada selección de pacientes mejora el pronóstico de remisión libre de tratamiento (TFR), beneficiando al sistema de salud colombiano.

Palabras clave: leucemia mieloide de fase crónica; dasatinib; análisis de impacto presupuestario de avances terapéuticos; inhibidor de la tirosina quinasa; beneficios del seguro.

Abstract

Introduction: Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a hematologic neoplasm treated with tyrosine kinase inhibitors (TKIs), which have improved survival but pose financial challenges for healthcare systems. **Objective:** Conduct a Budget Impact Analysis (BIA) from the Colombian healthcare system perspective, comparing Dasatinib and Nilotinib, two leading second-generation TKIs used in first- and second-line CML treatment. **Methods:** A budget impact analysis was conducted from the Colombian healthcare system perspective using a Markov model and decision tree over a 10-year horizon. Dasatinib and Nilotinib were compared as first- and second-line treatments for chronic-phase Philadelphia-positive CML. Costs of treatment, administration, and monitoring were included. Model robustness was assessed through sensitivity analysis using data from local sources, literature, and expert input. **Results:** A cohort of 507 chronic-phase CML patients was analyzed. Increasing Dasatinib use by 20% resulted in substantial savings: COP 9.7 billion in first-line and COP 11.8 billion in second-line treatment, compared to Nilotinib. **Conclusions:** Dasatinib is a budget-favorable alternative to Nilotinib due to its lower annual cost and comparable efficacy. Savings could be maximized using its lowest market price. Appropriate patient selection enhances treatment-free remission (TFR) outcomes, generating additional benefits for the Colombian healthcare system.

Keywords: leukemia myeloid chronic-phase; dasatinib; analysis of the budgetary impact of therapeutic advances; inhibitors tyrosine kinase; insurance benefits.

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia hematológica originada en las células madre hematopoyéticas de la médula ósea.¹ Representa entre el 15 % y el 20 % de todas las leucemias, con una incidencia anual estimada de 1.5 casos por cada 100.000 habitantes, predominando en hombres.^{2,3} En 2023, se reportaron 8.930 nuevos casos en Estados Unidos,^{4,5} mientras que en Colombia se estiman entre 400 y 800 casos anuales.⁶

La LMC se caracteriza por la proliferación clonal de leucocitos y la acumulación de células mieloides y sus precursores. Su curso clínico se divide en tres fases: crónica (5–7 años), acelerada (6–9 meses) y crisis blástica (3–6 meses), con progresiva agresividad.³

El diagnóstico se basa en manifestaciones clínicas como leucocitosis, trombocitosis, fatiga, pérdida de peso, anemia y esplenomegalia, complementado por estudios como aspirado y biopsia de médula ósea, análisis citogenético

y reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR). El análisis citogenético inicial es esencial para identificar anomalías adicionales en las células Filadelfia positivas (Ph+), también conocidas como evolución citogenética clonal.³

El cromosoma Filadelfia, hallazgo característico de la LMC, resulta de una traslocación entre los cromosomas 22 y 9, generando el oncogén BCR-ABL. Este codifica una oncoproteína con actividad de tirosina cinasa que activa múltiples vías de señalización celular, promoviendo la proliferación y supervivencia de células hematopoyéticas.³

Los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) constituyen el tratamiento estándar de la LMC, modificando su historia natural y alcanzando tasas de supervivencia similares a las de la población general. Imatinib, primer TKI aprobado, demostró eficacia al inhibir la actividad de la tirosina quinasa ABL en células Ph+ y se encuentra indicado como tratamiento de primera línea en Colombia para adultos y niños con LMC recién diagnosticada.^{6,7}

TKI de segunda generación como dasatinib, nilotinib y bosutinib se emplean en casos de resistencia o intolerancia a imatinib, y como estrategia en pacientes jóvenes, con el objetivo de alcanzar la remisión libre de tratamiento (TFR). Estos agentes han mostrado respuestas más rápidas y profundas en comparación con imatinib.⁷⁻¹¹ Estudios recientes sugieren que la suspensión del tratamiento es segura en pacientes con fase crónica que alcanzan respuesta molecular profunda, posicionando la TFR como un objetivo terapéutico relevante.¹²

El uso extendido de TKI ha incrementado la prevalencia de LMC, generando una carga financiera significativa para los sistemas de salud,

atribuida al uso de tecnologías innovadoras y tratamientos prolongados. En este contexto, la evaluación económica de las alternativas terapéuticas es esencial para una asignación eficiente de recursos.

Este estudio tiene como objetivo comparar el impacto presupuestal de dasatinib y nilotinib, dos TKI de segunda generación ampliamente utilizados en Colombia en primera y segunda línea de tratamiento de la LMC. Ambos presentan perfiles similares de eficacia y seguridad, pero con diferencias en costos.^{7,13} Ante la ausencia de estudios locales que evalúen el impacto financiero del uso diferencial de estos medicamentos, se propone realizar un análisis de impacto presupuestal (AIP) conforme a los lineamientos del Instituto Colombiano de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS).¹⁴

En Colombia, los TKI autorizados para LMC en primera línea incluyen imatinib, dasatinib y nilotinib; y en segunda línea: dasatinib, nilotinib, ponatinib y bosutinib.^{7,15} Exceptuando imatinib, estos corresponden a inhibidores de segunda y tercera generación, con eficacia comparable y buen perfil de seguridad.¹⁶ Todos están financiados mediante la Unidad de Pago por Capitación (UPC), valor anual reconocido por cada afiliado al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) para cubrir servicios y tecnologías en salud.¹⁷

Aunque estas terapias han demostrado mejores resultados clínicos, sus costos son superiores a los de imatinib. Ponatinib como TKI de tercera generación, está indicado en pacientes con resistencia a dos o más TKI y con la mutación BCR-ABL1T315I. Bosutinib, tercer TKI de segunda generación, se considera una opción terapéutica posterior a dasatinib y nilotinib, en función de su perfil de eficacia, seguridad y costo.⁷

Materiales y métodos

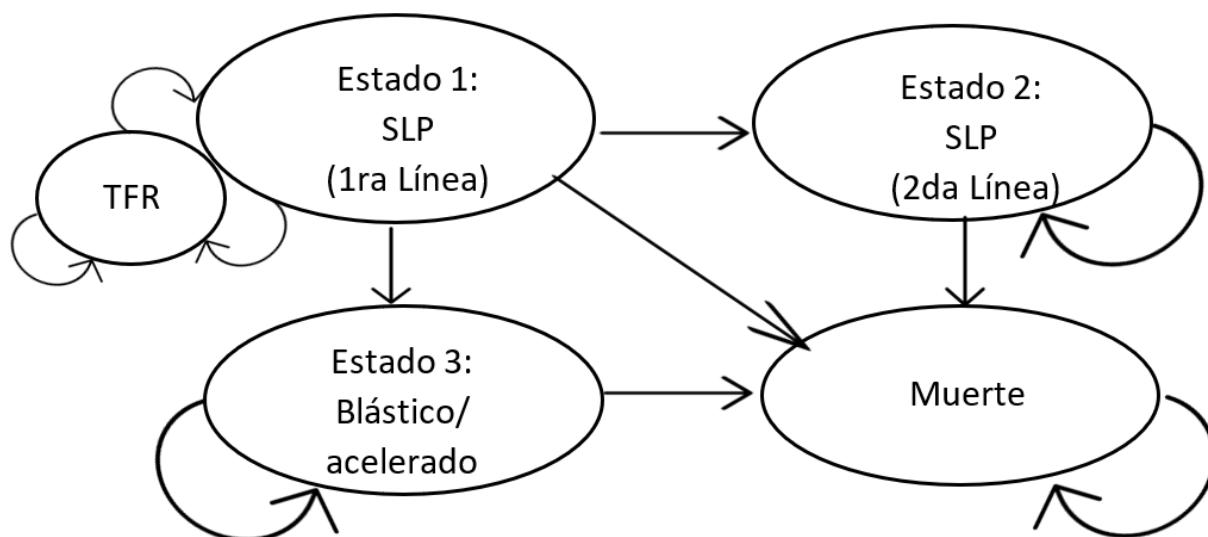
Modelo económico

Se desarrolló un análisis de impacto presupuestal desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, considerado como tercer pagador. El horizonte temporal del estudio fue de diez años. Para ello, se empleó un modelo de cohorte basado en la metodología de Markov, estructurado en ciclos anuales, que permitió simular la progresión de la enfermedad y las transiciones entre estados de salud en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica.

El modelo incluyó pacientes adultos con diagnóstico de LMC Ph+ sin tratamiento previo, candidatos a terapia con inhibidores de tirosina quinasa (TKI). La transición entre estados dependió de la respuesta al tratamiento, particularmente la obtención de respuesta molecular completa, asociada a la supervivencia libre de progresión (SLP). Los pacientes que no alcanzaron una respuesta óptima progresaron desde la primera línea de tratamiento hacia la segunda línea, y eventualmente hacia fases avanzadas (acelerada o blástica) o fallecimiento. La Figura 1 muestra el esquema de Markov utilizado, simulando el flujo de pacientes a través de los distintos estados de la enfermedad.

Figura 1.

Modelo Markov



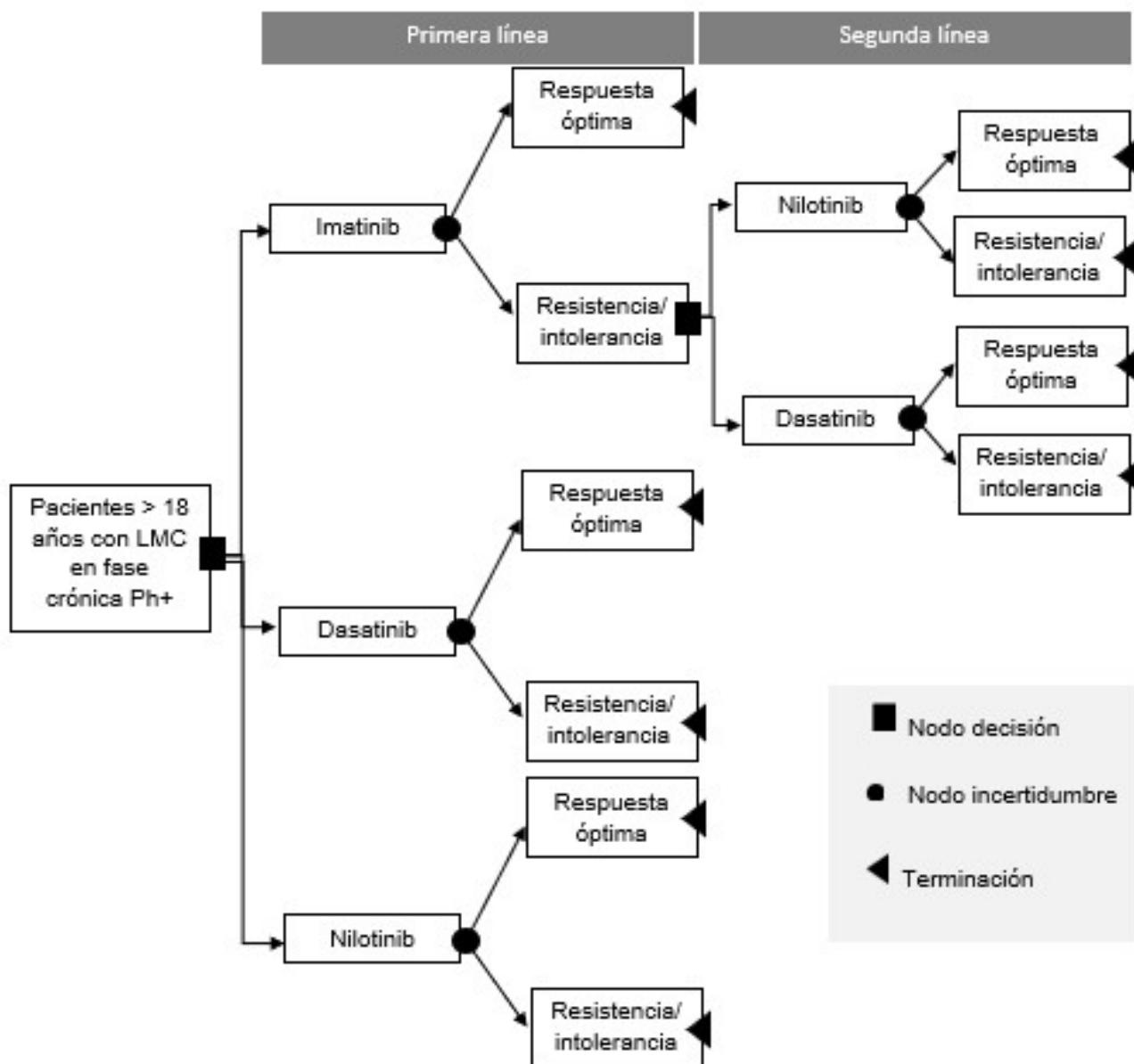
Nota: SLP= Supervivencia libre de progresión; TFR= Remisión libre de tratamiento.

Adicionalmente, se realizó un subanálisis para estimar el beneficio clínico y financiero de alcanzar la TFR con TKI de segunda generación en primera línea, considerando también un

horizonte de diez años. La Figura 2 presenta el árbol de decisión que simula el flujo de pacientes según la respuesta terapéutica óptima en primera y segunda línea.

Figura 2.

Árbol decisión empleado para el AIP



Nota: LMC= Leucemia mieloide crónica; Ph+= Filadelfia positivo.

Supuestos del modelo

Se asumió que los pacientes desarrollan resistencia o intolerancia al tratamiento después de un año. La respuesta óptima se define y permanece constante a partir del segundo año hasta el final del horizonte temporal. No se incluyeron eventos adversos, dado que expertos clínicos consideran bajo el riesgo si se realiza una adecuada selección, educación y seguimiento de los pacientes.

Datos de entrada

La obtención de datos clínicos se realizó en tres etapas:

1. Revisión de literatura científica: se llevó a cabo una revisión panorámica en bases de datos como PubMed, Embase, Scielo, LILACS y Google Scholar, utilizando términos como “dasatinib”, “nilotinib”, “inhibidores de tirosina quinasa” y “LMC”. Se incluyeron revisiones sistemáticas con metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados de fase III, publicados entre 2013 y 2023, en español o inglés, con acceso a texto completo. De 569 artículos identificados, se excluyeron 52 por duplicidad y 474 por no cumplir criterios de inclusión. Finalmente, se seleccionaron 24 estudios relevantes para el análisis.
2. Revisión de literatura gris y fuentes locales: se consultaron documentos técnicos, guías

de práctica clínica y estudios de evaluación económica, incluyendo el Posicionamiento Terapéutico No. 09 del Ministerio de Salud, la Guía de Práctica Clínica No. 34 del IETS y el análisis de costo-efectividad de dasatinib vs. nilotinib presentado por Quitián.^{7,16,18}

3. Consulta a expertos clínicos: se aplicó un modelo Delphi modificado con participación de hematólogos e internistas con experiencia en instituciones públicas y privadas. El proceso incluyó: i) aplicación individual de cuestionarios, ii) análisis de respuestas y priorización de ítems sin consenso y, iii) dos rondas de discusión sincrónica para alcanzar acuerdos. Se abordaron aspectos como población objetivo, secuenciación terapéutica, desenlaces clínicos, eventos adversos, frecuencia de visitas a los servicios de salud, uso de recursos en salud empleados en la patología, criterios de TFR y perfil de pacientes candidatos, con énfasis en la experiencia clínica nacional.

Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición asociadas a respuesta subóptima fueron tomadas del estudio de Innes et al.¹⁹ y validadas mediante consenso clínico. Para el subanálisis de TFR con TKI de segunda generación en primera línea, se consideraron datos de los estudios de Innes,¹⁹ Elías et al.,²⁰ Cortes et al.,⁹ y el estudio STOP 2G-TKI,²¹ como se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1.

Probabilidades de transición

Criterio	Imatinib (%)	Dasatinib (%)	Nilotinib (%)	Fuente
Tasa de respuesta global a TKI en primera línea	0.6	0.7–0.8	0.7–0.8	Innes et al. ¹⁹
Tasa de respuesta global a TKI en segunda línea	-	0.5	0.5	Innes et al. ¹⁹
Tasa de TFR TKI de segunda generación	0.2	0.2	0.2	Rea et al. ²¹
Tasa de retoma del tratamiento por pérdida de TFR	0.4	0.5	0.5	Rea et al. ²¹ Elías et al. ²⁰

Nota: las probabilidades son expresadas anualmente.

Población objetivo

La población objetivo del estudio incluyó pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados con leucemia mieloide crónica Ph+ en fase crónica. Para estimar el tamaño poblacional, se utilizó la proyección demográfica nacional 2020–2070 elaborada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).²² Se consideraron únicamente los individuos afiliados al sistema de salud colombiano, conforme a la serie anual de afiliación nacional (1995–2022) publicada por el Ministerio de Salud y Protec-

ción Social en enero de 2023.²³ El porcentaje de afiliación para el año 2023 se estimó en 99.15 %, con base en el reporte oficial de 2022.

La incidencia anual de LMC se estimó en 1.5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. De estos, aproximadamente el 94 % se encuentra en fase crónica,⁷ y el 95 % de los pacientes en esta fase presentan positividad para el cromosoma Filadelfia (Ph+).²⁴ En la Tabla 2 se presenta el proceso de estimación de la población elegible para tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (TKI), proyectada para el año 2023.

Tabla 2.

Población elegible

Descripción	Población	Caso base	Fuentes
Población nacional 2023 (proyección)	52.215.503	52.215.503	DANE ²²
Población >18 años	38.195.238	73.15 %	DANE ²²
Afiliación en Salud - Cobertura 2023	51.771.671	99.15 %	BDUA ²³
Población afiliada >18 años	37.870.578	99.15 %	BDUA ²³
Población afiliada >18 años con LMC	568	1.5	1.5/100.000 ⁷
Población con LCM en fase crónica	534	94 %	PT No. 9 ⁷
Población con LMC en fase crónica con mutación Ph+	507	95 %	NIH ²⁴

Costos

La estimación de costos se realizó mediante la metodología de microcosteo, excluyendo los costos indirectos e intangibles. La caracterización de los costos de adquisición, administración y seguimiento de las tecnologías sanitarias comparadas fue validada por expertos clínicos, considerando porcentajes y frecuencias de uso en el contexto colombiano.

La valoración de los medicamentos se basó en los precios reportados por el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) 2023,²⁵ tomando como referencia el canal institucional. Se verificaron los registros sanitarios vigentes en el Instituto Nacional de Vigilancia

de Medicamentos y Alimentos (INVIMA),²⁶ y se consideraron los esquemas de tratamiento establecidos en el posicionamiento terapéutico nacional para la LMC.⁷

Los costos de otros recursos en salud, como exámenes, consultas médicas y procedimientos, se estimaron utilizando el manual tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) de 2001, ajustado con un incremento del 30 % para el caso base.²⁷ Las cuotas de mercado fueron validadas mediante consulta a expertos clínicos, con el fin de determinar la distribución de uso de las tecnologías en el contexto colombiano.

A continuación, se presenta en las Tablas 3 y 4 la discriminación de los costos.

Tabla 3.

Costos anuales de tratamiento con TKI según los esquemas de dosificación en el tratamiento de la LMC

TKI	Dosis diaria (mg/día)	Dosis anual (mg/año)	Costo unitario (COP/mg)	Costo diario (COP)	Costo anual (COP)
Imatinib ^a	400	146.000	65	26.049	9.507.754
Dasatinib ^{a,b} (Precio máximo)	100	36.500	2.035	203.500	74.278.218
Dasatinib ^{a,b} (Precio promedio)	100	36.500	1.714	171.400	62.561.000
Dasatinib ^{a,b} (Precio mínimo)	100	36.500	733	73.333	26.766.667
Nilotinib ^a	600	219.000	418	251.028	91.625.220
Nilotinib ^b	800	292.000	418	334.704	122.166.960

Nota: ^a:Primera línea de tratamiento. ^b:Segunda línea de tratamiento. COP= peso colombiano. Elaboración propia con datos de las fuentes citadas.^{7,25-27}

Tabla 4.

Costos anuales de seguimiento para diferentes eventos en salud en pacientes con LMC en fase crónica

Evento en Salud	Costo anual (COP)
Primer año de seguimiento en pacientes que inician tratamiento con TKI primera línea	2.858.726
Costos a partir de segundo año de seguimiento en pacientes que están en tratamiento con TKI como imatinib o dasatinib	2.528.279
Costos a partir de segundo año de seguimiento en pacientes que están en tratamiento con nilotinib	2.708.537
Primer año de seguimiento en pacientes con TFR con cualquier TKI	2.628.080
Costos a partir de segundo año de seguimiento en pacientes con TFR con cualquier TKI	2.424.338

Nota: COP= peso colombiano. Elaboración propia con datos de las fuentes.^{7,18,27}

Tasa de descuento

De acuerdo con las recomendaciones metodológicas del IETS, no se aplicó tasa de descuento a los costos ni se ajustaron los precios con base en el índice de precios al consumidor (IPC).¹⁴

Participación del mercado

El análisis se realizó considerando una cohorte definida de pacientes candidatos a tratamiento con TKI durante un horizonte temporal de diez años. Se asumió que la participación de mercado de las tecnologías sanitarias se mantiene constante a lo largo del período, sin incrementos anuales, aunque con una variación inicial entre el escenario actual y el propuesto.

En el escenario actual, el 70 % de los pacientes colombianos con LMC en fase crónica reciben tratamiento de primera línea con imatinib, mientras que el 30 % accede a TKI de segunda generación. De estos últimos, aproximadamente el 70% son tratados con dasatinib y el 30% con nilotinib.

En el escenario nuevo, se plantea un cambio

en la distribución de uso de los TKI de segunda generación, con un aumento en la participación de dasatinib hasta el 90 % y una reducción en la de nilotinib al 10 %, considerando tanto pacientes en primera como en segunda línea de tratamiento.

Los pacientes candidatos a TKI de segunda generación en segunda línea, son aquellos que no alcanzaron una respuesta óptima con imatinib en primera línea. Por otro lado, los candidatos a TKI de segunda generación en primera línea incluyen pacientes con contraindicaciones para imatinib, aquellos con alto riesgo clínico o quienes requieren objetivos terapéuticos específicos según su perfil.

Análisis de sensibilidad

Con el objetivo de abordar la incertidumbre inherente a los insumos del modelo económico, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico y univariado, evaluando valores extremos en parámetros clave que influyen en la estimación del impacto presupuestal.

Se definieron dos escenarios de sensibilidad:

1. Variación en el precio de dasatinib: se consideraron los valores mínimo y máximo por miligramo reportados en SISMED 2023, correspondientes a 733 COP/mg y 2.035 COP/mg, respectivamente. No se incluyeron variaciones de precio para nilotinib, dado que en Colombia se comercializa únicamente una referencia del medicamento.
2. Variación en la participación de mercado: se evaluó un escenario en el que el 100 % de los pacientes candidatos a TKI de segunda generación fueran tratados exclusivamente con dasatinib, excluyendo el uso de nilotinib. Este escenario permite estimar el impacto financiero de una redistribución total del mercado hacia dasatinib.

Resultados

TKI de segunda generación en primera línea de tratamiento

Para el AIP, se consideró una cohorte fija de 507 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica. De estos, 152 fueron identificados como candidatos a tratamiento con TKI de segunda generación, distribuidos en 107 pacientes para dasatinib y 46 para nilotinib.

En el escenario propuesto, el 90 % de los pacientes candidatos a TKI de segunda generación recibirían dasatinib ($n= 148$), mientras que el 10 % ($n= 5$) serían tratados con nilotinib. Bajo estas condiciones, el impacto presupuestal en el año 0 fue de COP -1.073.830.074, lo que representa un ahorro de aproximadamente COP 1.073 millones al tratar 40 pacientes adicionales con dasatinib en lugar de nilotinib.

En el año 1, el impacto presupuestal fue de COP -864.989.412, manteniéndose el ahorro,

aunque con menor magnitud, debido a que solo permanecen en tratamiento los pacientes con respuesta óptima (118 con dasatinib y 4 con nilotinib). A partir del segundo año, el ahorro anual se estabiliza y se mantiene constante durante el horizonte temporal de diez años. El ahorro acumulado al finalizar el período fue de COP 9.723.724.191.

En escenarios alternativos, considerando el precio mínimo de dasatinib (COP 733/mg), el ahorro inicial asciende a COP 2.545.097.256 y el ahorro acumulado a COP 22.965.128.829. Si se considera el precio máximo (COP 2.035/mg), el ahorro inicial es de COP 592.376.741 y el acumulado de COP 5.390.644.194.

En un escenario adicional en el cual el 100 % de los pacientes fueran tratados con dasatinib, el ahorro acumulado sería de COP 10.804.137.990 con el precio promedio, COP 25.516.809.810 con el precio mínimo y COP 5.989.604.660 con el precio máximo.

TKI de segunda generación en segunda línea de tratamiento

Del total de la cohorte, el 70 % ($n= 355$) fue considerado candidato a tratamiento con imatinib en primera línea. Se estimó que el 40 % de estos pacientes ($n= 142$) migraría a segunda línea por no alcanzar una respuesta óptima, convirtiéndose en candidatos a TKI de segunda generación: 99 para dasatinib y 43 para nilotinib.

En el escenario nuevo, el 90 % ($n= 138$) sería tratado con dasatinib y el 10 % ($n= 4$) con nilotinib. El impacto presupuestal en el año 1 fue de COP -2.136.061.983, lo que representa un ahorro de COP 2.136 millones al tratar 39 pacientes adicionales con dasatinib. En el año 2, el ahorro fue de COP -1.071.487.447, con una reducción en la magnitud debido a la permanencia únicamente de pacientes con respuesta óptima (69

con dasatinib y 2 con nilotinib). El ahorro anual se estabiliza desde ese punto y se mantiene constante durante el horizonte de diez años. El ahorro acumulado fue de COP 11.779.449.007.

Con el precio mínimo de dasatinib, el ahorro inicial fue de COP 3.509.244.686 y el acumulado de COP 19.331.953.874. Con el precio máximo, el ahorro inicial fue de COP 1.686.705.539 y el acumulado de COP 9.307.988.564.

En un escenario con el 100 % de los pacientes tratados con dasatinib, el ahorro acumulado sería de COP 13.088.276.674 con el precio promedio, COP 21.479.948.749 con el precio mínimo y COP 10.342.209.516 con el precio máximo.

Subanálisis: remisión libre de tratamiento (TFR)

Se simuló el número de pacientes que podría alcanzar la remisión libre de tratamiento (TFR), definida como la suspensión del tratamiento farmacológico tras mantener una respuesta molecular profunda durante al menos dos años. Se aplicaron descuentos según la Tabla 1 para estimar los pacientes que requerirían retomar el tratamiento.

En la cohorte simulada, se estimó que 45 pacientes adicionales alcanzaron TFR con TKI de segunda generación durante los diez años, debido a una mayor tasa de respuesta molecular profunda y menor tasa de abandono en comparación con imatinib. El ahorro asociado al retiro del tratamiento farmacológico para estos pacientes varió entre COP 2.821.233.384 y COP 3.999.764.950, dependiendo del TKI utilizado. El ahorro adicional por seguimiento rutinario fue de COP 1.088.329.678.

Este análisis sugiere que, para pacientes indicados para TKI de segunda generación en primera línea, los beneficios clínicos y

económicos a largo plazo favorecen su uso frente a imatinib. El ahorro puede variar según la marca comercial seleccionada.

En la valoración de los diferentes escenarios, no se incluyeron los costos relacionados al manejo de eventos adversos, con el fin de no favorecer a una tecnología u otra, y ante la incertidumbre del porcentaje de ocurrencia de estos, así como la carga diferencial en alguna etapa particular del tratamiento. Según expertos clínicos, la ocurrencia de eventos adversos graves es baja si se realiza una adecuada selección de pacientes, seguimiento clínico y educación sanitaria.

Discusión

Comparación financiera entre dasatinib y nilotinib

El análisis financiero comparativo entre dasatinib y nilotinib evidenció un impacto presupuestal favorable hacia un mayor uso de dasatinib. Este resultado se atribuye principalmente a su régimen de dosificación y al costo anual por paciente. Aunque el costo por miligramo de dasatinib es superior, la dosis diaria requerida de nilotinib incrementa significativamente su costo total anual por paciente. Dado que ambos medicamentos presentan eficacia clínica comparable,^{7,13} esta variable no fue considerada como diferencial en el análisis de impacto presupuestal.

Dasatinib mostró un mejor desempeño frente a nilotinib en ambas líneas de tratamiento. En primera línea, el desplazamiento de 41 pacientes a dasatinib generó ahorros equivalentes al 9.7 % del valor del escenario actual, mientras que, en segunda línea, el desplazamiento de 40 pacientes representó un ahorro del 20.4 %. Al considerar el precio mínimo de dasatinib

disponible en el mercado, los ahorros potenciales aumentan hasta el 19.3 % en primera línea y el 30.1 % en segunda línea. Estos resultados se explican, en primera línea, por el mejor perfil de respuesta óptima de los pacientes tratados con TKI de segunda generación frente a imatinib^{7,19} y, en segunda línea, por el incremento en la dosis diaria de nilotinib.

Implicaciones para el sistema de salud

El aumento en la participación de dasatinib en el mercado podría generar ahorros significativos para el sistema de salud, permitiendo la redistribución de recursos hacia estrategias que mejoren el acceso, la continuidad del tratamiento y, en consecuencia, los resultados clínicos de los pacientes.

Estudios previos respaldan esta perspectiva. Un análisis de costo-efectividad concluyó que dasatinib no solo era costo-efectivo frente a nilotinib al considerar el precio mínimo reportado en SISMED 2018, sino que se consolidaba como una opción dominante.¹⁸

Estos hallazgos refuerzan los resultados del presente estudio, posicionando a dasatinib como una tecnología presupuestalmente favorable para el sistema de salud colombiano.

Selección de pacientes y adherencia terapéutica

Para maximizar el impacto en cada línea de tratamiento, es fundamental realizar una adecuada selección de pacientes, considerando su perfil de riesgo, comorbilidades, contraindicaciones específicas para cada TKI y factores relacionados con la adherencia al tratamiento, como el número de tabletas por administración y la frecuencia diaria. Se ha demostrado que bajas tasas de adherencia se asocian con una probabilidad significativamente mayor de no alcanzar las respuestas moleculares esperadas,^{12,28} lo que repercute directamente en la proporción

de pacientes candidatos a la remisión sin tratamiento y limita de forma considerable su viabilidad en escenarios de práctica clínica real.

Remisión libre de tratamiento (TFR)

Los resultados del subanálisis identifican la TFR como una variable con potencial de ahorro a largo plazo. Un mayor número de pacientes tratados con TKI de segunda generación podría alcanzar y mantener respuestas moleculares profundas prolongadas, lo que permite la suspensión del tratamiento farmacológico, en comparación con imatinib.^{12,19,20} La selección adecuada del paciente es clave para alcanzar estos beneficios; los expertos clínicos destacan la edad y la funcionalidad como criterios relevantes para establecer la TFR como objetivo terapéutico.

Tolerancia y eventos adversos

La tolerancia al tratamiento debe considerarse como una variable determinante en la continuidad terapéutica. Los efectos adversos representan causas frecuentes de cambio de TKI en esta población, particularmente durante las fases iniciales del tratamiento.^{7,18} Estos factores clínicos introducen un grado de incertidumbre en los resultados del modelo simulado.

Recomendaciones futuras

El análisis individual por paciente evidenció que el ahorro al tratar con dasatinib en lugar de nilotinib es mayor. No obstante, los resultados globales deben interpretarse con cautela, ya que los escenarios propuestos no comparan el mismo número absoluto de pacientes entre líneas de tratamiento, sino proporciones. Además, en la cohorte base, el número de candidatos a TKI de segunda generación varía entre primera y segunda línea.

El análisis de impacto presupuestal realizado a

lo largo de un horizonte temporal de diez años proporciona evidencia útil para la toma de decisiones en salud, considerando tanto la sostenibilidad financiera del sistema como los beneficios clínicos para los pacientes. Este enfoque cobra relevancia en patologías como la leucemia mieloide crónica, caracterizadas por un curso clínico prolongado y un aumento progresivo en la prevalencia debido al uso extendido de terapias dirigidas.

La incorporación de consideraciones clínicas como adherencia, tolerancia y eventos adversos en futuros estudios, contribuiría a mejorar la precisión de los modelos de impacto presupuestal. Estos aspectos podrían explorarse mediante estudios de cohortes en condiciones de práctica clínica real, lo que permitiría una evaluación más integral del impacto económico y clínico de las tecnologías sanitarias.

Conclusión

El análisis financiero realizado demostró que dasatinib ofrece ahorros significativos en comparación con nilotinib en ambas líneas de tratamiento, atribuibles a su régimen de dosificación más favorable y menor costo anual por paciente. Estos hallazgos posicionan a dasatinib como una tecnología presupuestalmente ventajosa, con un potencial de ahorro aún mayor si se adopta el precio mínimo disponible en el mercado. Esta conclusión se ve reforzada por evidencia previa que lo clasifica como una opción dominante en términos de costo-efectividad.

El impacto presupuestal puede optimizarse mediante una adecuada selección de pacientes, considerando su perfil de riesgo, adherencia al tratamiento y características clínicas. Adicionalmente, se recomienda priorizar tecnologías con eficacia clínica comparable y costos más favo-

rables, especialmente en contextos de recursos limitados.

La inclusión del análisis de TFR permite identificar oportunidades de ahorro a largo plazo, dado que los TKI de segunda generación presentan mayor probabilidad de alcanzar y mantener respuestas moleculares profundas en comparación con imatinib. Esto refuerza la necesidad de tomar decisiones estratégicas que maximicen los beneficios clínicos y económicos para el sistema de salud colombiano.

Agradecimientos

A Paola Noguera Cruz y Felipe Zamora Rangel por su apoyo logístico para la ejecución del estudio.

Declaración de conflicto de intereses

El estudio fue financiado por Dr. Reddy's Laboratories; sin embargo, los datos y resultados presentados no fueron alterados para favorecer al patrocinador, el cual no tuvo participación en el desarrollo del estudio.

Financiación

Este estudio fue patrocinado por Dr. Reddy's Laboratories.

Contribución de autoría

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción del borrador, redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Biografía de autores

Amado J Karduss-Urueta. Médico Internista, Especialista en Hematología.

Jaime González. Médico Internista, Especialista en Hematología y Oncología Clínica.

Kenny Gálvez. Médico Internista, Especialista en Hematología.

Yudely Asmith Medina. Química Farmacéutica.

Rafael Alberto Niño Castro. Químico Farmacéutico.

Andrea Franco Sierra. Química Farmacéutica, Especialista en Epidemiología.

importantes acerca de la leucemia mieloide crónica. [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-mieloide-cronica/acerca/estadisticas.html>

5. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Chronic Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2025. En: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65916/>
6. Méndez-Camacho Y, Giraldo-Castaño M, Rocha MF. Identificación de necesidades emocionales, sociales y de acceso a los servicios de salud de los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Crónica en Colombia. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2021;8(1):10-7. Disponible en: <https://doi.org/10.51643/22562915.369>
7. Abello A, Agudelo C, Ávila D, Cortés C, Huertas J, Montalvo C, et al. Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la leucemia mieloide crónica con inhibidores de la tirosina quinasa. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. 2021. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/ipt-leucemia-mieloide-cronica-extenso-2021.pdf>
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Medicamentos a un clic. [Internet]. 2024. Disponible en: <https://medicamentosaunclic.gov.co/Consultas/frmBusquedas.aspx?idPpicio=frmBusquedasIfrm.aspx?idPpicio=1193>
9. Cortes J, Rea D, Lipton JH. Treatment-free remission with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. [Internet]. 2018;94(3):346-357. Disponible en:

Referencias

1. Russo D, Garcia-Gutierrez JV, Soverini S, Baccarani, M. Chronic Myeloid Leukemia Prognosis and Therapy: Criticisms and Perspectives. J Clin Med [Internet]. 2020;9(6):709. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9061709>
2. Meza-Espinoza JP, González-García JR, Contreras-Gutiérrez JA, Picos-Cárdenas VJ. Leucemia mieloide crónica: Un artículo de divulgación científica. REVMEUAS. [Internet]. 2022;12(3):257-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.010>
3. Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L, Hernández-Ruiz E, Leyto-Cruz F, et al. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex. [Internet]. 2016;17(1):34-62. Disponible en: <https://revisiadehematologia.org.mx/article/consenso-de-leucemia-mieloide-cronica-por-hematologos-del-issste/>
4. American Cancer Society. Estadísticas

- en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25342>
10. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Bacchetti M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *Journal of Clinical Oncology*. [Internet]. 2016;34(20):2333. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899>
 11. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, Coutre PL, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2023;35(2):440. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2>
 12. Pavlovsky C, Polo VA, Pagnano K, Varela AI, Agudelo C, Bianchini M, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of the LALNET expert panel. *Blood Adv*. 2023; 5(23):4855-4863. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003235>
 13. Ministerio de Salud y Protección Social. Termómetro de precios de medicamentos. [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/termometro-de-precios.aspx>
 14. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual metodológico para la elaboración de análisis de impacto presupuestal de tecnologías en salud en Colombia - Segunda edición. [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.iets.org.co/manual-metodologico-para-la-elaboracion-de-analisis-de-impacto-presupuestal-de-tecnologias-en-salud-en-colombia-segunda-edicion/>
 15. Ministerio de Salud y Protección Social. POSpóuli. [Internet]. 2024. Disponible en: <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx#search1>
 16. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años GP, Edición 1º. [Internet]. 2017. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/Des/biblio-967002>
 17. Consultor Salud. Valor de la Unidad de Pago por Capitación (UPC) para 2025 según la Resolución 2717 de 2024. [Internet]. 2024. Disponible en: <https://consultorsalud.com/valor-de-la-unidad-de-pago-por-capitacion-upc-para-2025-segun-la-resolucion-2717-de-2024/>
 18. Quitián D. Análisis de costo-efectividad de dasatinib, comparado con nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Crónica. Repositorio Institucional UNAL [Internet]. 2018. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/68823>
 19. Innes AJ, Milojkovic D, Apperley JF. Allogeneic transplantation for CML in the TKI era: striking the right balance. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2015;13(2):79-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.193>
 20. Elias F, Gebran A, Said C, Beker RV, Ammar W. Budget impact of treatment-free remission in treating chronic-phase Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia in Lebanon. *J Glob Oncol* [Internet]. 2019;5(5):1-7. Disponible en: <https://asco-pubs.org/doi/10.1200/JGO.19.00012>
 21. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, Guilhot F,

- Guilhot J, Guerci-Bresler A, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* [Internet]. 2017;129(7):846-54. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-09-742205>
22. Departamento Administrativo Nacional de Estadística - DANE. Proyecciones de población. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>
23. Ministerio de Salud y Protección Social. Cifras de afiliación en salud. [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/cifras-aseguramiento-salud.aspx>
24. Instituto Nacional de Cáncer. Tratamiento de la leucemia mielógena crónica (PDQ®). [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lmc-pdq>
25. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema de Información de Precios de Medicamentos - SISMED. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>
26. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Consulta datos de producto - Sistema de trámites en línea. [Internet]. 2024. Disponible en: https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
27. Consejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales. Manual de Tarifas de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social “EPS-ISS”. [Internet]. 2001. Disponible en: <https://miscuentasmedicas.com/manual-iss-2001>
28. Di-Bella NJ, Bhowmik D, Bhor M, Yap M, Middlebrook B, Rembert D, et al. Association Between Treatment Adherence and Response Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia (CML) Receiving First-Line TKIs In The Community Setting. *Blood* [Internet]. 2013;122(21):2733-2733. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V122.21.2733.2733>



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

CASO CLÍNICO

Cáncer de mama hereditario en hombres: implicaciones genéticas y avances terapéuticos. Un reporte de caso

Hereditary male breast cancer: genetic implications and therapeutic advances. A case report

»Mayra Alejandra Manrique Moreno ^{1*}

ID

»Jennifer Vargas Gómez ¹

ID

»Janna Vanessa Díaz ¹

ID

»Huber Alvarado Castell ¹

ID

»Ángel Luis Hernández ³

ID

¹ Universidad Libre de Colombia, Barranquilla, Colombia.

² Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla, Colombia.

Recibido el 17 de abril de 2025. Aceptado el 08 de julio de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.765>

Resumen

Introducción: el cáncer de mama en hombres representa alrededor del 1 % de todos los cánceres de mama, y aproximadamente el 40 % de los casos se asocia a cáncer hereditario, principalmente relacionado con variantes patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2, los cuales incrementan drásticamente el riesgo de padecer esta entidad, así como otros tipos de cáncer. **Caso clínico:** hombre joven con antecedentes familiares de cáncer de mama y una variante patogénica en BRCA2, diagnosticado con carcinoma ductal infiltrante luminal A, tratado con mastectomía y hormonoterapia con tamoxifeno. **Conclusión:** a pesar de la baja incidencia de esta entidad, se destaca la relevancia de la medicina de precisión y las terapias dirigidas en pacientes con cáncer de mama hereditario, así como la importancia del asesoramiento genético en familiares de primer grado para la detección temprana y la prevención de otras neoplasias.

Palabras clave: neoplasias de la mama; masculino; genes BRCA2; inhibidores de poli(ADP-Ribosa) polimerasa; neoplasias.

* Autor para correspondencia: Alejandra Manrique. Universidad Libre de Colombia

Correo electrónico: mayraa-manriquem@unilibre.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.765>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Introduction: Male breast cancer accounts for approximately 1% of all breast cancer cases, with nearly 40% of cases associated with hereditary cancer, primarily linked to pathogenic variants in the BRCA1 and BRCA2 genes. These pathogenic variants significantly increase the risk of developing this malignancy, as well as other types of cancer. **Clinical case:** We present the case of a young male patient with a family history of breast cancer and a pathogenic BRCA2 variant, diagnosed with luminal A invasive ductal carcinoma, and treated with mastectomy and endocrine therapy with tamoxifen. **Conclusion:** Despite the low incidence of this disease, this case underscores the importance of precision medicine and targeted therapies in patients with hereditary breast cancer, as well as the need for genetic counseling for first-degree relatives to enable early detection and prevention of other malignancies.

Keywords: breast neoplasms; male; genes BRCA2; poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors; neoplasms.

Introducción

El cáncer de mama en hombres representa aproximadamente el 1 % de todos los casos de cáncer de mama a nivel mundial.¹ Sin embargo, una proporción significativa de estos casos se asocia con una predisposición genética hereditaria, particularmente con variantes patogénicas (VP) en los genes BRCA1 y BRCA2; estos participan activamente en la supresión tumoral al desempeñar un papel importante en la síntesis de proteínas relevantes en la reparación del ADN.² Las VP en el BRCA2 se han identificado como el principal factor de riesgo genético en hombres con cáncer de mama, con una incidencia reportada entre el 4 % y el 33 % en diversas poblaciones.³ Los hombres portadores de mutaciones BRCA2 no solo tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama (hasta 7 % a lo largo de su vida), sino que también presentan un mayor riesgo de otros cánceres, como próstata, páncreas y melanoma.^{1,4} Además de las VP en los genes BRCA1 y BRCA2 que tienen una alta penetrancia, se han identificado mutaciones en los genes PALB2, CHEK2 y BAP1, de menor penetrancia, como factores de riesgo de cáncer hereditario.⁵ El riesgo en los hombres con mutación PALB2 es de 4 a 6 veces mayor en

comparación con aquellos que no portan esta mutación.¹ Otros factores de riesgo generales incluyen: la edad, la raza, antecedentes familiares de cáncer de mama en hombres, niveles elevados de estrógeno, ginecomastia, síndrome de Klinefelter, exposición a radiación, obesidad, orquiepididimitis y terapia hormonal.⁵

Aproximadamente un 75 % de los casos de cáncer de mama en hombres se presentan como masas palpables, no dolorosas, con predominio en región retroareolar¹ y, con menor frecuencia, puede ocurrir secreción por el pezón, retracción de la piel o ulceración.⁵ Algunos pacientes pueden cursar con ginecomastia, lo que dificulta la valoración, y por ello se sugiere el uso de imágenes como parte de la evaluación. La presentación bilateral en el momento del diagnóstico es infrecuente.^{1,2} A diferencia del cáncer de mama en mujeres, el diagnóstico en hombres suele realizarse en estadios más avanzados, debido a la falta de programas de detección temprana y al bajo índice de sospecha clínica. Cerca del 85 % de los casos corresponden a carcinoma ductal infiltrante, con una alta expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona positivos) y una baja incidencia de sobreexpresión del receptor 2 del factor de

crecimiento epidérmico humano (HER-2).⁵

Dado el impacto de las VP del gen BRCA en el desarrollo del cáncer de mama masculino, se recomienda la realización de pruebas genéticas a todos los hombres diagnosticados con esta enfermedad, así como el seguimiento y la evaluación de riesgo en familiares directos.¹⁵ En la actualidad, el desarrollo de terapias dirigidas, como los inhibidores de la enzima PARP (poli ADP ribosa polimerasa), ha abierto nuevas oportunidades para el tratamiento personalizado de estos pacientes, mejorando la supervivencia y reduciendo el riesgo de recaída.⁶

Se presenta el caso de un hombre con historia familiar en primer y segundo grado de cáncer de mama, a quien se le realiza estudios genéticos y se confirma la presencia de VP del gen BRCA2. Este caso revela los desafíos diagnósticos y terapéuticos de pacientes con cáncer de mama hereditario en hombres, y resalta la importancia de identificar el perfil genético con el fin de ofrecer de forma temprana terapias dirigidas y mejorar sobrevida libre de enfermedad.

Caso Clínico

Hombre de 47 años sin antecedentes personales patológicos, consultó por sensación de masa y dolor en mama izquierda. Tenía antecedentes familiares de cáncer de mama en su madre a la edad de 70 años y abuela materna a la edad de 53 años. Además, en la línea materna, una tía con cáncer de mama a los 56 años y una tía con cáncer digestivo a los 59 años y, en la línea paterna, abuelo con cáncer testicular a los

68 años. Se le realizó una ecografía mamaria con reporte de ginecomastia bilateral e imagen quística compleja retroareolar izquierda de 1.6 cm en mama izquierda, por lo que se indicó biopsia con aguja Trucut. La histopatología de la biopsia reportó carcinoma de mama infiltrante de patrón lobulillar con componente ductal *in situ* asociado, sin invasión linfovascular evidente. La inmunohistoquímica reveló que las células neoplásicas eran positivas para receptor de estrógeno (RE) y progesterona (RP) en el 100 % de ellas, negativa para HER-2, con un índice de proliferación bajo (Ki67: 10-12 %), considerándose un subtipo luminal A. Los estudios de extensión, tomografía de tórax, ecografía de abdomen, gammagrafía ósea, fueron negativos para lesiones metastásicas.

Se realizó mastectomía con vaciamiento axilar (Figura 1). La muestra quirúrgica tenía un tamaño de 1.6x1.4 cm y la patología reportó carcinoma ductal infiltrante, con márgenes quirúrgicos macroscópica y microscópicamente libres de tumor y 16/16 ganglios linfáticos negativos para malignidad. Se estadificó como un carcinoma ductal infiltrante luminal A, pT1NoMo Estadio IA, según la American Joint Committee on Cancer (AJCC), octava edición. Es importante resaltar que la biopsia inicial reportó un patrón mixto lobulillar y ductal *in situ*, mientras que la muestra quirúrgica identificó únicamente un carcinoma ductal infiltrante. Se revisó el resultado histológico inicial a la luz de la pieza quirúrgica, concluyendo que el componente lobulillar era focal y no fue confirmado en la muestra definitiva. El paciente recibió tratamiento adyuvante con hormonoterapia (tamoxifeno) y radioterapia dirigida a la región torácica, de acuerdo con la recomendación del comité multidisciplinario.

Figura 1.

Mastectomía izquierda durante el seguimiento.



Teniendo en cuenta los antecedentes familiares, se solicitó panel de secuenciación de nueva generación (NGS) (mediante el kit Sureselect XT HS2 DNA Reagent - Agilent, Gencell Pharma). El resultado identificó una variante heterocigota patogénica en el gen BRCA2 (c.632-3C>G). Se realizó evaluación del riesgo de recurrencia mediante la prueba *Mammaprint* - *Blueprint* (Gencell Pharma) con resultado de bajo riesgo.

Otros miembros de la familia se sometieron a pruebas genéticas, y en dos familiares de cuarto grado de consanguinidad por línea materna el resultado fue positivo para la mutación del gen BRCA2.

La decisión de mastectomía contralateral y prostatectomía profiláctica fue discutida por el comité oncológico multidisciplinario, optando por seguimiento clínico con hormonoterapia.

Discusión

El cáncer de mama en hombres representa un desafío clínico significativo debido a su baja incidencia, diagnóstico tardío y la ausencia de guías

específicas basadas en estudios a gran escala.¹ Aunque la biología tumoral es similar a la del cáncer de mama en mujeres, las diferencias en sus bases genéticas y presentación clínica justifican un enfoque diferenciado en su diagnóstico y tratamiento.^{2,7} Esto se puede evidenciar en las variaciones raciales al momento de su presentación; por ejemplo, es más probable que los hombres de raza negra sean más jóvenes al momento del diagnóstico y presenten peores tasas de supervivencia que sus homólogos blancos.² También llama la atención que la incidencia de cáncer de mama en hombres de China sea mayor que en la población general;⁸ esto hace pensar que, aunque hay que tener en cuenta los datos epidemiológicos generales, la variación en las características poblacionales en países asiáticos, genera un cambio relevante a considerar en la presentación de esta entidad, en comparación con países occidentales. Se considera que se necesita mayor conocimiento poblacional sobre la incidencia y pronóstico del cáncer de mama en hombres, considerando su subregistro en algunas regiones.

Tener un familiar de primer grado con cáncer de mama le confiere a un hombre un riesgo dos a tres veces mayor, de padecer esta neoplasia.

En el caso presentado, la historia de cáncer de mama en familiares de primer y segundo grado, asociado a la detección de una neoplasia de mama en un hombre, refuerza la recomendación de realizar pruebas genéticas en este grupo poblacional. Se espera que los hombres con un diagnóstico previo de cáncer de mama tengan un riesgo elevado de recurrencia o de afectación de la mama contralateral, independientemente de si se identifica un factor de riesgo genético o ambiental conocido. Además, del riesgo elevado de segundas neoplasias malignas en otras localizaciones.²

Las muertes por cáncer de mama en hombres ocupan menos del 0.2 % de las muertes globales por cáncer en el género masculino. Generalmente, al momento del diagnóstico, alrededor la mitad de los casos están localizados y la otra mitad son enfermedades regionales o distantes. El carcinoma *in situ* en hombres se estima en un 10 % aproximadamente, mientras que el 90 % se puede atribuir al carcinoma ductal infiltrante.⁹

Desde el punto de vista terapéutico, el tratamiento del cáncer de mama masculino ha sido extrapolado del tratamiento en mujeres, con algunas diferencias. Entre ellas, que la mayoría de hombres (estadios T1/T2, N0/N1) son sometidos a cirugía con mastectomía simple, relacionado con el menor volumen de tejido mamario. Un porcentaje que no supera el 25 % son candidatos a cirugía conservadora de la mama (BCS), seguido de radioterapia adyuvante. En caso de N0, son candidatos a biopsia de ganglio centinela (GC).^{10,11} En el paciente presentado se realizó mastectomía radical con vaciamiento ganglionar axilar completo, a pesar de su estadificación T1/N0, teniendo en cuenta su perfil genético de alto riesgo (BRCA2) e historia familiar, con el fin de disminuir la probabilidad de recurrencia. Si bien por la estadificación del tumor se pudo considerar inicialmente una mastectomía simple, el estándar de tratamiento definitivo para individuos portadores de mutaciones BRCA sigue siendo contro-

vertido, basado en el mayor riesgo de recurrencia locorregional, como reportan Co et al. y Ye et al., a pesar de no observar diferencias en cuanto a supervivencia global.^{12,13}

La hormonoterapia adyuvante con tamoxifeno es el estándar en tumores receptores hormonales positivos, como en el caso reportado, basado en diversos estudios observacionales, teniendo en cuenta su efecto en supervivencia libre de enfermedad que es superior sobre los inhibidores de la aromatasa, y a la reducción del riesgo de recurrencia hasta en un 50 %. Sin embargo, los efectos adversos, entre ellos el deterioro de la función sexual es un limitante importante en la adherencia al tratamiento. En el caso de nuestro paciente se plantearon inicialmente cinco años de terapia hormonal con base en el perfil de riesgo y de acuerdo a las pautas establecidas por la ASCO.¹⁴

Además del cáncer de mama, los hombres portadores de BRCA2 tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer de próstata, con un perfil clínico más agresivo y una menor respuesta a las terapias hormonales convencionales. Se recomienda iniciar el tamizaje con PSA y resonancia magnética multiparamétrica a partir de los 40-45 años en estos pacientes.^{3,5} En el caso presentado, el paciente fue evaluado para cáncer de próstata debido a su predisposición genética, lo que permitió un seguimiento temprano y la discusión de estrategias preventivas. Se propuso mastectomía derecha y prostatectomía, sin embargo, los niveles de PSA se mantuvieron normales y, debido a las posibles repercusiones en la calidad de vida del paciente, se consideró mantener seguimiento.

Adicionalmente, se ha destacado el uso adyuvante con inhibidores PARP (iPARP) en pacientes con cáncer de mama temprano que cumplan características de alto riesgo, como fue descrito en el estudio Olympia, donde se demostró una mayor supervivencia libre de enfermedad invasiva o a distancia. En nuestro

caso, el paciente se consideró de bajo riesgo, por lo cual no ameritó manejo con quimioterapia adyuvante convencional ni uso de iPARP.¹⁵

Este caso clínico ilustra la necesidad de adaptar las estrategias terapéuticas y de seguimiento en hombres con cáncer de mama con VP del gen BRCA, incorporando herramientas de medicina de precisión y terapias dirigidas, y la importancia de establecer un estándar de referencia quirúrgico para pacientes con estadios tempranos portadores de la mutación BRCA. La detección temprana de mutaciones germinales no solo optimiza el tratamiento del paciente afectado, sino que permite realizar asesoramiento genético familiar, con el fin de avanzar en estrategias de detección temprana y establecer estrategias de reducción de riesgo.¹⁶

Conclusión

El caso presentado resalta la importancia de identificar no solo de los antecedentes familiares, sino el perfil genético de los pacientes masculinos con cáncer de mama. Esta estrategia permite implementar un abordaje terapéutico personalizado y facilita la captación de la enfermedad en etapas tempranas, lo cual finalmente impacta positivamente en la calidad de vida tanto del paciente como de su entorno familiar. Además, contribuye a reducir el riesgo de recurrencia y a prolongar la sobrevida libre de enfermedad. Se hace hincapié sobre el enfoque individualizado y en un seguimiento estrecho para garantizar el control oportuno de la enfermedad.

Aspectos éticos

El paciente autorizó el uso de la historia clínica y demás datos requeridos para la realización

de este manuscrito mediante lectura y firma del consentimiento informado indicado por el Comité de Ética de la Clínica Bonnadona Prevenir. Dicho Comité aprobó el manuscrito.

Fuente de financiación

Esta investigación no tuvo ninguna fuente de financiación.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Colaboraciones

Mayra Manrique, Jennifer Vargas y Vanessa Díaz colaboraron con la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Huber Alvarado y Ángel Hernández colaboraron con la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Biografía de autores

Mayra Alejandra Manrique. Médica, Residente de Medicina Interna.

Jennifer Vargas. Médica, Residente de Medicina Interna.

Janna Vanessa Díaz. Médica, Especialista en Medicina Interna.

Huber Alvarado Castell. Médico, Residente de Medicina Interna.

Ángel Luis Hernández. Hemato-Oncólogo clínico.

Referencias

1. Zheng G, Leone JP. Male breast cancer: An updated review of epidemiology, clinicopathology, and treatment. *J Oncol* [Internet]. 2022;2022:1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2022/1734049>
2. Campos FAB, Rouleau E, Torrezan GT, Carraro DM, Casali da Rocha JC, Mantovani HK, et al. Genetic landscape of male breast cancer. *Cancers (Basel)*. [Internet] 2021;13(14):3535. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers13143535>
3. Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F, Zakalik D. Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer* [Internet]. 2018;18(1):179. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4098-y>
4. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019;5(1):66. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
5. Khan NAJ, Tirona M. An updated review of epidemiology, risk factors, and management of male breast cancer. *Med Oncol* [Internet]. 2021;38(4):39. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01486-x>
6. Litton JK, Rustin HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(8):753-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>
7. Silvestri V, kConFab Investigators, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2016;18(1):15. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0671-y>
8. Kwong A, Ho CYS, Shin VY, Ng ATL, Chan TL, Ma ESK. Molecular characteristics of Asian male BRCA-related cancers. *Breast Cancer Res Treat* [Internet] 2023;198(2):391-400. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06651-y>
9. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019;173(1):37-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4921-9>
10. Bastos MCS, Almeida AP de, Bagnoli F, Oliveira VM de. Early breast cancer: concept and therapeutic review. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2023;69(suppl 1):e2023S114. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.2023S114>
11. Hassett MJ, Somerfield MR, Giordano SH. Management of male breast cancer: ASCO guideline summary. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2020;16(8):e839-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00792>
12. Co M, Liu T, Leung J, Li CH, Tse T, Wong M, et al. Breast conserving surgery for BRCA mutation carriers-A systematic review. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2020;20(3):e244-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.014>
13. Ye F, Huang L, Lang G, Hu X, Di G, Shao Z, et al. Outcomes and risk of subsequent breast events in breast-conserving surgery patients with BRCA1 and BRCA2 mutation. *Cancer Med* [Internet]. 2020;9(5):1903-

10. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cam4.2836>
14. Eggemann H, Brucker C, Schrauder M, Thill M, Flock F, Reinisch M, et al. Survival benefit of tamoxifen in male breast cancer: prospective cohort analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2020;123(1):33-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0857-z>
15. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(25):2394-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>
16. Morganti S, Marra A, De Angelis C, Toss A, Licata L, Giugliano F, et al. PARP inhibitors for breast cancer treatment: A review: A review. *JAMA Oncol* [Internet]. 2024;10(5):658-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncology.2023.7322>



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

CASO CLÍNICO

Leucemia de células peludas en un hospital de tercer nivel en Bogotá: una serie de casos

Hairy cell leukemia in a tertiary hospital in Bogotá: a case series

- »Laura Juliana Páez-Zamora¹
- »María Alejandra Amin-Rojas¹
- »Jorge Elías Ochoa-Martínez¹
- »María Helena Zappa-Jaimes¹
- »Jheremy Reyes-Castellanos^{1,2}



¹ Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

² Los Cobos Medical Center, Bogotá, Colombia.

Recibido el 29 de abril de 2025. Aceptado el 25 de septiembre de 2025.

<https://doi.org/10.51643/22562915.768>

Resumen

Introducción: la leucemia de células peludas (LCP) es una neoplasia de linfocitos B. Histológicamente se caracteriza por presentar linfocitos con múltiples proyecciones que asemejan vello-sidades. Su inmunofenotipo presenta positividad para CD123, CD103, CD25, CD11c, anexina A y su genotipo presenta una mutación somática en el gen BRAF V600E. Se considera una enfermedad rara, representando tan solo el 2 % de todas las leucemias y se cuenta con pocos datos epidemiológicos en Colombia. **Casos clínicos:** se presentan cuatro casos de pacientes con diagnóstico de LCP que recibieron manejo con el protocolo estándar cladribina-rituximab, logrando una remisión completa de la enfermedad en una institución de la ciudad de Bogotá. El presente trabajo busca aportar información a la epidemiología local y dar a conocer diferentes características de la enfermedad. **Conclusión:** la remisión completa de la enfermedad en la presente serie de casos demuestra concordancia con la evidencia disponible en la literatura. Se requieren estudios con mayor poder estadístico para evaluar con más precisión la respuesta terapéutica a este protocolo y la detección mínima residual.

Palabras clave: leucemia de células peludas; citopenia; cladribina.

* Autor para correspondencia: Laura Páez, MD, Universidad El Bosque.

Correo electrónico: lpaeza@unbosque.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.768>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Introduction: Hairy cell leukemia (HCL) is a malignant neoplasm of B lymphocytes. Histologically, it is characterized by lymphocytes with multiple hair-like projections. Its immunophenotype is positive for CD123, CD103, CD25, CD11c, annexin A and its genotype presents a somatic mutation in the BRAFV600E gene. It is considered a rare disease, accounting for only 2% of all leukemias. However, there are few epidemiological data in Colombia. **Clinical cases:** we present four cases of patients diagnosed with PCL who were managed with the standard protocol cladribine-rituximab in an institution in the city of Bogotá. This work seeks to provide information to local epidemiology and raise awareness of the disease. **Conclusion:** the complete remission of the disease in the present case series is consistent with the evidence available in the literature. Studies with greater statistical power are needed to more accurately assess the therapeutic response to this protocol and the detection of minimal residual disease.

Keywords: hairy cell leukemia; cytopenia; cladribine.

Introducción

La leucemia de células peludas (LCP) es un trastorno linfoproliferativo crónico de linfocitos B malignos caracterizados por proyecciones que asemejan “pelos”, por lo que también es llamada “tricoleucemia”, proveniente del griego *thrix*, *trikhos* que significa cabello.¹ Esta entidad fue descrita por primera vez por Bouroncle, Wiseman y Doan en 1958 y se denominó “reticulosis maligna”, ya que por las características morfológicas de estas células se pensó erróneamente que provenían de la línea mieloide.² Adicionalmente, estas células presentaban cierta actividad fagocítica al ser expuestas a microorganismos bacterianos. Incluso investigaciones más recientes, han planteado la posibilidad de que esta actividad se relaciona con componentes en el citoesqueleto de actina, fosfoproteínas y GTPasas, las cuales están involucradas en la reorganización activa del citoesqueleto, le proporcionan “pseudópodos” y, a su vez, le dan su forma característica.³

En cuanto a la epidemiología, la LCP hace parte del 2 % de las leucemias de origen linfoide; es muy poco frecuente con aproximadamente 600 casos nuevos por año en Estados Unidos,

con una edad media de aparición de 52 años y con mayor prevalencia en el sexo masculino.^{4,5} Actualmente se cuenta con pocos datos epidemiológicos sobre la prevalencia e incidencia de esta entidad en Colombia.

El diagnóstico de la LCP inicia con la sospecha clínica; los pacientes se pueden presentar con síntomas B, esplenomegalia y pancitopenia. El extendido de sangre periférica aumenta la sospecha diagnóstica ya que en él se encuentran células “peludas”. El diagnóstico se debe confirmar con una biopsia de médula ósea, inmunohistoquímica que presenta positividad en células neoplásicas para CD123, CD103, CD25, CD11c, anexina A y pruebas genéticas en búsqueda de la mutación del gen BRAFV600E.⁶

Por lo anterior y, debido a la necesidad de explorar estos temas en nuestro país, el objetivo de este estudio es informar sobre las características clínicas, histopatológicas, el diagnóstico y el tratamiento de la LCP, así como mostrar la efectividad de cladribina-rituximab como primera línea de tratamiento en los casos presentados y aportar información a nivel epidemiológico sobre la incidencia de la patología en Colombia.

Materiales y métodos

Este estudio se planteó bajo un modelo descriptivo retrospectivo tipo serie de casos de cuatro pacientes con diagnóstico de LCP, valorados en el servicio de hematología de Los Cobos Medical Center en la ciudad de Bogotá, Colombia, durante el periodo comprendido entre 2021 y 2023. Se incluyeron hombres mayores de 18 años que cursaron con LCP, los cuales recibieron manejo con cladribina-rituximab con remisión completa de la enfermedad, definida por resolución de las citopenias. Se recolectaron los datos clínicos y de laboratorio a partir de los registros médicos previos y posteriores al tratamiento con cladribina-rituximab, para evidenciar la evolución de las citopenias; dichos casos se resumen en la Tabla 1. Se protegió la confidencialidad de los datos presentados contando con el consentimiento informado, para su posterior sometimiento y aprobación del comité de ética de Los Cobos Medical Center.

Resultados

Caso 1

Un hombre de 48 años sin antecedentes médicos relevantes consultó por un año de dolor abdominal y lumbar, acompañado de síntomas constitucionales como pérdida de peso y sudoración nocturna. Durante la evaluación clínica, se detectó esplenomegalia.

Los estudios de laboratorio revelaron una bicitopenia caracterizada por neutropenia moderada ($550/\mu\text{L}$) y trombocitopenia ($63,000/\mu\text{L}$). En el frotis de sangre periférica se identificaron células con prolongaciones citoplasmáticas, conocidas como “células peludas”. La biopsia de médula ósea mostró una celularidad aumentada al 90 %, con una infiltración de células linfoides con citoplasma claro. La

citometría de flujo confirmó la presencia de una población patológica de células B monoclonales maduras (21.6 %) con inmunofenotipo compatible con leucemia de células peludas (LCP), expresando marcadores como CD45, CD19, CD103, CD25, CD11c, CD123dim, CD10, CD200 y HLA-DR, con restricción de cadenas ligeras lambda. Adicionalmente, se detectó la mutación BRAF V600E. El mielograma reportó una infiltración del 47.7 % de linfocitos con morfología atípica, reforzando el diagnóstico de tricoleucemia.

El paciente inició tratamiento con el esquema de cladribina-rituximab, sin experimentar efectos adversos ni complicaciones. A lo largo de doce meses de seguimiento, se documentó una remisión completa de la enfermedad, con normalización progresiva de la celularidad hematopoyética (Figuras 1, 2 y 3).

Caso 2

Un hombre de 66 años consultó por un cuadro subagudo de astenia, adinamia y malestar general. En el examen físico no se identificaron adenopatías ni esplenomegalia.

El hemograma mostró bicitopenia con neutropenia leve ($1.080/\mu\text{L}$) y trombocitopenia leve ($120.000/\mu\text{L}$ por recuento manual). En el extenso de sangre periférica, el único hallazgo relevante fue monocitosis. Se descartaron otras etiologías, por lo que se realizó una biopsia de médula ósea con citometría de flujo, identificándose una proliferación de linfocitos B maduros (29 %) con complejidad intermedia-alta y un fenotipo compatible con leucemia de células peludas. Además, se detectó una población de células plasmáticas patológicas (1.4 %) e infiltración medular del 90 % por LCP.

Los estudios de inmunohistoquímica confirmaron la presencia de una población linfoides atípica positiva para CD20, CD79a, BCL2, ciclina D1, CD11c y anexina A1, con negatividad para

CD23. Los marcadores CD3 y CD5 resultaron inmunorreactivos para linfocitos T. Se confirmó la mutación BRAF V600E y el PET scan evidenció infiltración tumoral esplénica.

El paciente inició el tratamiento estándar con cladribina-rituximab, presentando una reacción infusional leve (grado 1) al rituximab, sin otras complicaciones. Actualmente se encuentra en remisión completa, con seguimiento hematológico a lo largo de seis meses (Figuras 1, 2 y 3).

Caso 3

Un hombre de 76 años con antecedente de cáncer de próstata tratado con radioterapia, consultó por fiebre y malestar general.

El hemograma inicial evidenció linfopenia ($300/\mu\text{L}$) y trombocitopenia moderada ($96.000/\mu\text{L}$), con la presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica. Se realizó una biopsia de médula ósea, que mostró un infiltrado linfoide B intersticial del 15 %. La citometría de flujo identificó linfocitos B patológicos con inmunofenotipo de LCP, con expresión de CD25, CD11c y CD200. Asimismo, se confirmó la presencia de la mutación BRAF V600E.

El paciente fue tratado con el esquema estándar de cladribina-rituximab, logrando una mejoría progresiva en su celularidad hematopoyética. A lo largo de un año de seguimiento, se documentó una respuesta favorable, con remisión completa de la enfermedad hematológica. Adicionalmente, presentó una elevación del PSA tras su tratamiento oncológico previo. Se inició manejo con leuprolide, logrando control del PSA (Figuras 1, 2 y 3).

Caso 4

Un hombre de 60 años con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, había sido diagnosticado con leucemia de células peludas en 2021, asintomático en ese momento sin indicación de tratamiento. No obstante, en la evolución presentó pérdida de peso y síntomas constitucionales.

El hemograma mostró pancitopenia severa con leucocitosis de $900/\mu\text{L}$, neutropenia marcada ($300/\mu\text{L}$), linfopenia ($600/\mu\text{L}$), hemoglobina de 10 mg/dL y trombocitopenia severa ($25.000/\mu\text{L}$). La biopsia de médula ósea evidenció una infiltración por linfocitos patológicos con inmunofenotipo positivo para CD25, CD11c, CD200, CD123 y sobreexpresión de CD20. Se confirmó la mutación BRAF V600E.

La tomografía de abdomen reportó la presencia de adenomegalias retroperitoneales y una leve esplenomegalia.

El paciente inició tratamiento con el esquema estándar de cladribina-rituximab, sin presentar efectos adversos ni complicaciones. A los tres meses de finalizado el tratamiento, se evidenció una respuesta hematológica favorable, aunque persistía una trombocitopenia moderada ($89.000/\mu\text{L}$). Actualmente, el paciente sigue en controles con evolución favorable y mejoría progresiva de la celularidad (Figuras 1, 2 y 3).

Los datos clínicos y de laboratorio recolectados a partir de los registros médicos que evidencian la evolución de las citopenias, se resumen para los cuatro los casos en la Tabla 1.

Tabla 1.

Resumen de características clínicas, de laboratorio y desenlaces en los pacientes con leucemia de células peludas tratados con cladribina-rituximab

Caso	Edad (años)	Síntomas iniciales	Laboratorios	Tratamiento	Estado actual
1	48	Dolor abdominal y lumbar, síntomas B. Esplenomegalia	CH: Bicitopenia; neutropenia y trombocitopenia ESP: Celularidad del 90%, células de aspecto linfoides con citoplasma claro CF: Población patológica de células B monoclonales maduras de mediana complejidad del 21.6% tipo leucemia de células peludas EG: BRAF V600E, CD45, CD19, CD103, CD25, CD11c, CD123dim, CD10, CD200, HLA-DR	Cladribina-rituximab	Remisión 100%
2	66	Astenia, adinamia y malestar general	CH: Bicitopenia; neutropenia y trombocitopenia ESP: Monocitosis CF: Proliferación de linfocitos B maduros de 29%, con complejidad intermedia-alta y fenotipo compatible con leucemia de células peludas EG: BRAF V600E, CD20, CD79a, BCL 2, ciclina D1, CD11c, anexina A	Cladribina-rituximab	Remisión 100%
3	76	Malestar general asociado a fiebre	CH: Bicitopenia; linfopenia y trombocitopenia ESP: Linfocitos atípicos CF: Infiltrado linfoidal B intersticial del 15% EG: BRAF V600E, CD25+, CD11C+, CD200+	Cladribina-rituximab	Remisión 100%
4	60	Pérdida de peso síntomas B	CH: Pancitopenia; Leucopenia, neutropenia, linfopenia, anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia ESP: Linfocitos patológicos EG: BRAF V600E, CD25, CD11C, CD200, CD123 y sobreexpresión de CD20	Cladribina-rituximab	Remisión 100%

Figura 1.

Comportamiento de neutrófilos (neutrófilos/ml) antes, durante y después de la terapia con cladribine-rituximab

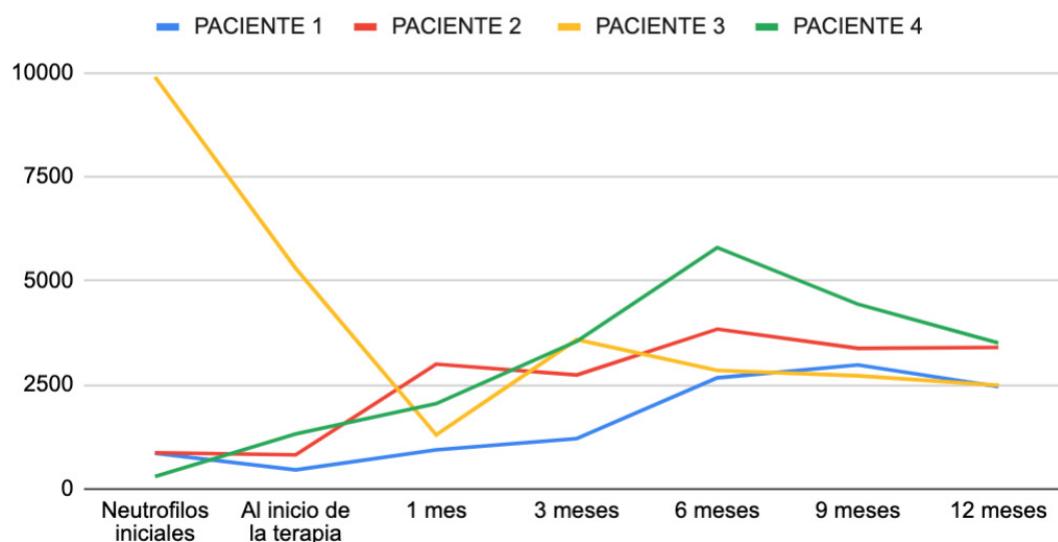
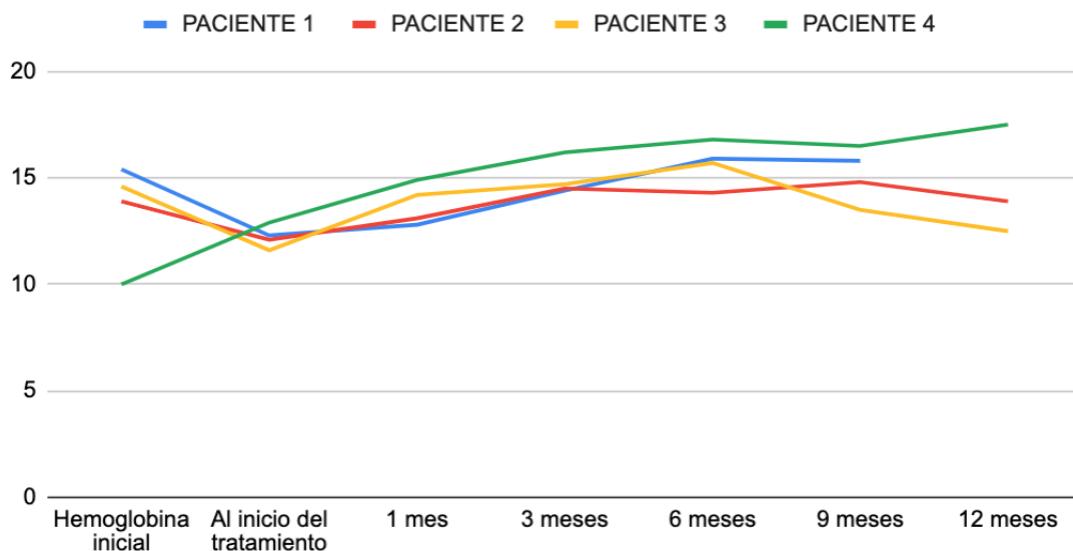
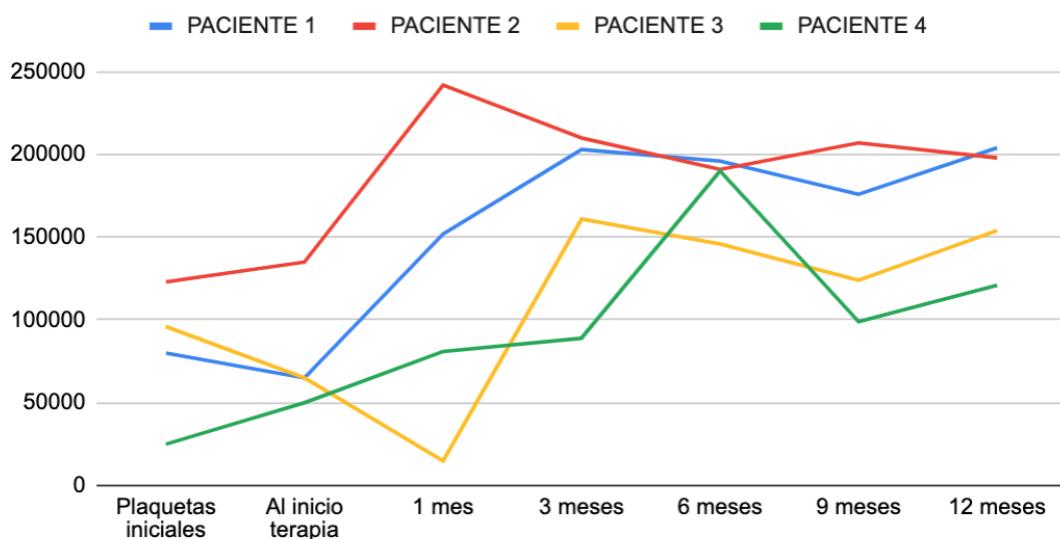


Figura 2.

Comportamiento de la hemoglobina (g/L) antes, durante y después de la terapia con cladribine-rituximab

**Figura 3.**

Comportamiento de las plaquetas (μ L) antes, durante y después de la terapia con cladribine-rituximab



Discusión

La tricoleucemia o leucemia de células peludas es una neoplasia maligna de células B poco frecuente, con aproximadamente 600 casos nuevos por año en Estados Unidos. Su edad media de aparición es de 52 años y muestra una mayor prevalencia en el sexo masculino. En este sentido, los casos presentados en este estudio son concordantes con la literatura. No obstante, a pesar de una búsqueda exhaustiva, no se encontraron reportes epidemiológicos sobre la incidencia de la LCP en Colombia, lo que resalta la importancia de este trabajo y la necesidad de establecer un registro nacional que permita caracterizar mejor la enfermedad en nuestro medio y aportar datos a la literatura global.

En relación con el diagnóstico histopatológico en sangre periférica y médula ósea, pueden observarse linfocitos de mayor tamaño con citoplasma abundante y prolongaciones finas que simulan “pelos”, además de núcleos redondeados y cromatina laxa. En médula ósea se pueden observar infiltrados intersticiales o en parches, en los cuales las células presentan un patrón característico descrito como “en huevo frito”, originado por la abundancia de citoplasma y la nitidez de los bordes celulares. Las células típicas se describen como linfocitos de tamaño intermedio, con citoplasma claro o ligeramente azulado, bordes irregulares en “dientes de sierra”, núcleos arriñonados, cromatina laxa y ausencia de nucléolos evidentes.⁴

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la LCP, los pacientes suelen presentar síntomas inespecíficos como astenia, adinamia y síntomas B. Además, en la exploración física, la esplenomegalia es un hallazgo característico, aunque la esplenomegalia sintomática masiva es poco frecuente.⁷ Existen también presentaciones atípicas, como disnea, masas mediastinales y lesiones óseas o pleurales.⁸ En nuestro

estudio, dos pacientes presentaron síntomas B asociados a bicitopenia, mientras que todos los casos evidenciaron citopenias en el hemograma. Sin embargo, solo uno de los pacientes presentó esplenomegalia palpable.

Por otro lado, en cuanto a las manifestaciones infecciosas, Kraut et al. mencionan que las citopenias en la LCP no se deben exclusivamente a la esplenomegalia. En realidad, las células peludas inducen una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas en la médula ósea, lo que genera supresión de la hematopoyesis. Como consecuencia, los pacientes son más susceptibles a infecciones, especialmente neumonía e infecciones del tracto urinario, seguidas por hepatitis e infecciones del sistema nervioso central. No obstante, estas complicaciones pueden resolverse y prevenirse con el inicio del tratamiento.⁹

Para establecer el diagnóstico de la LCP es fundamental realizar una combinación de estudios, entre los que se incluyen el extenso de sangre periférica, la citometría de flujo de sangre periférica y de aspirado de médula ósea, la biopsia de médula ósea y la inmunohistoquímica. Además, es crucial la detección de la mutación BRAF V600E (7q34), ya que su presencia es altamente específica para esta neoplasia.^{7,10}

Desde el punto de vista inmunofenotípico, los marcadores positivos en la citometría de flujo incluyen CD11c, CD25, CD103 y CD123, junto con otros asociados a células B como CD19, CD20 y CD22. Sin embargo, el marcador más específico es la anexina A1, la cual se identificó en dos de los casos presentados. Este marcador es de gran importancia porque permite diferenciar la LCP clásica de la LCP variante, siendo esta última una forma más agresiva con una sobrevida del 57 % a los cinco años del diagnóstico.^{11,12} Asimismo, la anexina A1 contribuye a diferenciar la LCP del linfoma esplénico de zona marginal.¹⁰ Adicionalmente, en la biopsia

de médula ósea pueden observarse células mononucleares grandes con proyecciones citoplasmáticas que asemejan vellosidades, con un núcleo claro y bien definido.⁵

En lo que respecta a la mutación BRAF V600E, se ha reportado en casi el 100 % de los casos de LCP clásica. En nuestro estudio, todos los pacientes presentaron esta mutación, lo que concuerda con los hallazgos descritos en la literatura. Esta mutación desempeña un papel clave en la morfología y el comportamiento anti-apoptótico de las células en la LCP, por lo que su detección es fundamental para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes.^{7,12,13,14}

En términos de manejo, la guía del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sobre leucemia de células peludas (versión 2.2018) revisó las opciones terapéuticas disponibles para esta enfermedad. Entre ellas, la cladribina en monoterapia es ampliamente utilizada. Un estudio que evaluó 358 pacientes tratados con este fármaco encontró una tasa de remisión completa del 91 %, con una supervivencia global del 96 % a los 48 meses. Cabe destacar que este tratamiento se indicó exclusivamente en pacientes con síntomas significativos, como astenia, esplenomegalia y citopenias graves.

Por otra parte, el rituximab en combinación con análogos de purinas ha demostrado ser altamente eficaz en la enfermedad no tratada previamente, logrando una remisión completa en el 100 % de 59 pacientes. En este grupo, el seguimiento a 60 meses evidenció una supervivencia global del 96.8 %.¹⁵ De manera similar, en un estudio realizado por Sigal et al., se analizaron 19 casos de LCP tratados con un ciclo de 7 días de cladribina subcutánea, observándose una recuperación de la celularidad en todos los pacientes y la ausencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad. Sin embargo, el 37 % de los pacientes mantenía enfermedad residual mínima positiva en la biopsia de médula ósea al

finalizar el tratamiento.¹¹

Al analizar los estudios mencionados, se concluye que la monoterapia con cladribina es efectiva, aunque la combinación con rituximab parece ofrecer una mayor tasa de remisión completa. Estos hallazgos coinciden con los resultados observados en los casos presentados en nuestro estudio.

Es relevante señalar que el tratamiento de la LCP suele reservarse para pacientes sintomáticos, es decir, aquellos con astenia marcada, esplenomegalia o citopenias significativas ($Hb <12\text{ g/dL}$, plaquetas $<100.000/\mu\text{L}$ y neutrófilos $<1.5/\text{nL}$).¹⁴ En contraste, los pacientes asintomáticos pueden ser monitorizados cada 3 a 6 meses mediante hemogramas completos y exámenes físicos detallados para evaluar la progresión de la enfermedad.

Para establecer una remisión completa, se consideran criterios como la normalización de las líneas celulares en el hemograma (hemoglobina $>11\text{ g/dL}$ sin necesidad de transfusión, plaquetas $>100.000/\mu\text{L}$ y neutrófilos $>1.500/\mu\text{L}$), la regresión de la esplenomegalia al examen físico y la ausencia de células peludas en el frotis de sangre periférica o en el aspirado de médula ósea.¹⁵

Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra el tamaño reducido de la muestra. Asimismo, la falta de datos epidemiológicos sobre la incidencia y prevalencia de la LCP en Colombia impide realizar comparaciones directas sobre la respuesta terapéutica y la remisión en nuestra población. No obstante, este trabajo contribuye al conocimiento de la epidemiología local de la enfermedad, y resalta la importancia de continuar con la recolección de casos similares para fortalecer la evidencia disponible.

Conclusiones

La leucemia de células peludas es un trastorno maligno raro de células B que generalmente sigue un curso indolente. Sus manifestaciones clínicas incluyen citopenias, síntomas B, esplenomegalia y la presencia de linfocitos con vello-sidades en el frotis de sangre periférica. El tratamiento estándar con cladribina-rituximab ha demostrado ser altamente eficaz, logrando en esta serie de casos la remisión completa de la enfermedad en todos los pacientes, en concordancia con la evidencia disponible en la literatura.

En Colombia no existen datos epidemiológicos sobre la incidencia y prevalencia de la LCP, lo que impide extrapolar los resultados de este estudio a la población general debido al tamaño limitado de la muestra. Por ello, es fundamental ampliar la recolección y el reporte de casos en el país, con el objetivo de desarrollar estudios con mayor poder estadístico que permitan evaluar con mayor precisión la respuesta terapéutica a este protocolo y la detección mínima residual, así como explorar el papel de esta patología como segunda neoplasia en la población colombiana.

Abreviaturas

LCP: leucemia de células peludas

HCL: *hairy cell leukemia* (leucemia de células peludas en inglés)

CD: *cluster of differentiation*

FSP: frotis de sangre periférica

BRAF V600E: mutación en el gen BRAF en la posición V600E

PET scan: tomografía por emisión de positrones

PSA: antígeno prostático específico

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

Hb: hemoglobina

Aspectos éticos

Se cuenta con el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en este estudio y el aval de la Dirección de Educación e Investigación de Los Cobos Medical Center. No se incluyeron datos personales que puedan revelar la identidad de los individuos.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflictos de interés

Ninguno por declarar.

Contribución de autoría

Todos los autores han contribuido en el estudio y la redacción del manuscrito. Adicionalmente, Laura Páez colaboró con el análisis formal y la supervisión del estudio y Jeremy Reyes desde la concepción y conceptualización, hasta la revisión y edición del contenido.

Biografía de autores

Laura Juliana Páez-Zamora. Médica, Universidad El Bosque

Maria Alejandra Amin-Rojas. Estudiante de Medicina.

Jorge Elías Ochoa-Martínez. Estudiante de Medicina.

María Helena Zappa-Jaimes. Médica Epidemióloga.

Jheremy Reyes-Castellanos. Médico Internista, Hematólogo

6. Garza-Ledezma MA, Tellez-Hinojosa CA, González-López EE, Gómez-Almaguer D. Hairy cell leukemia, an uncommon B-cell lymphoid neoplasia. Elsevier, Medicina Universitaria [Internet]. 2015;18(70):34-41. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmu.2015.12.002>

Referencias

1. Wörmann B, Bohn JP, Dietrich S, Jirse N, Jöhrens K, Krause B, et al. Onkopedia guidelines [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/hairy-cell-leukemia/@@guideline/html/index.html>
2. Grever M. Leucemia de células peludas clásica. Enciclopedia de Orphanet. [Internet]. Abril, 2020. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=58017
3. Bustamante A, Rodríguez MA, Oqueteau M, Bertín P, Lira P, Valbuena J. Leucemia de células velludas en el embarazo: Caso clínico. Rev Méd Chile [Internet]. 2010;138(11):1422-1426. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010001200012>.
4. Janus A, Robak T. Hairy Cell Leukemia. Chapter 3: Hairy Cell Leukemia. In: Li W, editor. Leukemia [Internet]. 2022. Brisbane (AU): Exon Publications. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586203>
5. Maître E, Cornet E, Troussard X. Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. American Journal of Hematology [Internet]. 2019;94(12):1413-22. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.25653>
6. Garza-Ledezma MA, Tellez-Hinojosa CA, González-López EE, Gómez-Almaguer D. Hairy cell leukemia, an uncommon B-cell lymphoid neoplasia. Elsevier, Medicina Universitaria [Internet]. 2015;18(70):34-41. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmu.2015.12.002>
7. Pattnaik SA, Padhi S, Chhabra G, et al. Atypical presentation of hairy cell leukemia: a report and comprehensive review. Blood Res [Internet]. 2020;55:123-127. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.5045/br.2020.2020069>
8. Kraut EH. Clinical manifestations and infectious complications and infectious complications of hairy-cell leukaemia. Best practice and Research Clinical Haematology [Internet] 2003; 16(1):33-40. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1521-6926\(02\)00085-3](https://doi.org/10.1016/S1521-6926(02)00085-3)
9. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C. Hairy cell leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. Haematological Malignancies [Internet]. 2015;26(5):100-107. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47171-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47171-8/fulltext)
10. Falini B, Tiacci E, Liso A, Basso K, Sabattini E, Pacini R, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). Lancet [Internet]. 2004;363(9424):1869-70. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16356-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16356-3)
11. Parry-Jones N, Anurag J, Forconi F, Dearden C. Guideline for diagnosis and management of hairy cell leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V). British Journal of Haematology [Internet]. 2022;191(5):730-737. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.17055>

12. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood* [Internet]. 2016;129(5):553-560. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-689422>
13. Kreitman RJ, Arons E. Update on hairy cell leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* [Internet]. 2018;16(3):205-215. Disponible en <https://PMC6290912/>
14. Sigal D, Sharpe R, Burian C y Saven A. Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia after single course of cladribine. *Blood* [Internet]. 2010;115(10):1893-1896. Disponible en <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-251645>
15. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Hairy Cell Leukemia, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN* [Internet]. 2018;15(11):1414-1427. Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0165>



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

CASO CLÍNICO

Leucemia mieloide aguda en paciente con enfermedad de Graves, ¿causalidad o coexistencia? Reporte de caso

Acute myeloid leukemia in a patient with Graves' disease, causality or coexistence?
Case report

» Mayra Alejandra Manrique Moreno^{1*}



» Arturo Guzmán Freja²



» Diego Gómez Abreo³



» María Paula González Zambrano⁴



» Edgar Fabián Manrique Hernández³



¹ Universidad Libre de Colombia, Barranquilla, Colombia.

² Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia.

³ Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

⁴ Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Recibido el 18 de febrero de 2025. Aceptado el 21 de julio de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.752>

Resumen

Introducción: las hormonas tiroideas ayudan en la regulación de la hematopoyesis, lo cual puede generar hipótesis sobre la potencial asociación entre enfermedad tiroidea y enfermedad hemato-oncológica. Hasta la fecha, esta relación no ha sido establecida debido a la falta de estudios robustos que la confirmen. Este caso clínico documenta la coexistencia poco frecuente de enfermedad de Graves y leucemia mieloide aguda (LMA), destacando la importancia de un abordaje diagnóstico integral ante hallazgos hematológicos anormales persistentes. **Caso clínico:** mujer de 33 años con historia de enfermedad de Graves tratada con metimazol desde hace tres años, con interrupción del tratamiento por un año y reanudación un mes antes de su consulta a emergencias. Manifiesta a su ingreso fiebre y odinofagia, a pesar del manejo ambulatorio con antibióticos. Signos vitales alterados, hipertrofia amigdalina con exudado purulento y bicitopenia con agranulocitosis y anemia microcítica hipocrómica. Se sospechó que la agranulocitosis era secundaria al uso de metimazol, por lo que se suspendieron las tionamidas y se iniciaron antimicrobianos y betabloqueadores. A pesar de la suspensión del metimazol, el recuento de neutrófilos no mejoró significativamente, por lo cual fue necesaria la biopsia de médula ósea por hematología, revelando una población blástica del 23.6 % con fenotipo mieloide, hecho que confirma el diagnóstico de LMA. Este hallazgo sugiere que la

* Autor para correspondencia: Mayra Alejandra Manrique. Universidad Libre de Colombia, Barranquilla, Colombia.

Correo electrónico: mayraa-manriquem@unilibre.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.752>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

agranulocitosis podría haber sido una manifestación inicial de la LMA, y no exclusivamente inducida por el fármaco. **Conclusión:** este caso sugiere la necesidad de estudios prospectivos que exploren la relación entre la enfermedad tiroidea autoinmune y la leucemia, para mejorar la comprensión y el manejo de estas complejas interacciones clínicas.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda; enfermedad de graves; agranulocitosis, hipertiroidismo; tonsilitis.

Abstract

Introduction: Thyroid hormones play a regulatory role in hematopoiesis, which has led to hypotheses regarding a potential association between thyroid disease and hematologic malignancies. To date, this relationship has not been firmly established due to the lack of robust supporting evidence. This case report documents the rare coexistence of Graves' disease and acute myeloid leukemia (AML), underscoring the importance of a comprehensive diagnostic approach in patients with persistent hematologic abnormalities. **Clinical case:** A 33-year-old woman with a history of Graves' disease, previously treated with methimazole for three years, discontinued therapy for one year and resumed treatment one month prior to presenting to the emergency department. She was admitted with fever and odynophagia unresponsive to outpatient antibiotic therapy. On examination, she exhibited altered vital signs and enlarged tonsils with purulent exudate. Laboratory findings revealed bycytopenia with agranulocytosis and microcytic hypochromic anemia. Methimazole-induced agranulocytosis was suspected, leading to discontinuation of the thionamide and initiation of antimicrobial therapy and beta-blockers. Despite drug withdrawal, neutrophil counts failed to improve significantly, prompting hematology consultation. A bone marrow biopsy revealed 23.6% myeloid blasts, confirming the diagnosis of AML. This finding raises the possibility that the agranulocytosis may have been an initial manifestation of AML rather than solely a drug-induced adverse event. **Conclusion:** This case highlights the need for prospective studies to explore the relationship between autoimmune thyroid disease and leukemia in order to enhance understanding and clinical management of these complex interactions.

Keywords: acute myeloid leukemia; grave disease; agranulocytosis; hyperthyroidism, tonsillitis.

Introducción

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune que causa hipertiroidismo, debido a la excesiva producción de hormonas tiroideas por el aumento de anticuerpos que estimulan el receptor de la tirotropina (TSHR), el cual se encarga de la síntesis y secreción de hormona tiroidea y, a su vez, estimula el crecimiento de esta glándula.¹ Se asocia con manifestaciones clínicas como bocio, exoftalmos, depresión, irritabilidad, pérdida de peso, insuficiencia

cardiaca, debilidad y atrofia muscular, entre otros síntomas sistémicos de hipertiroidismo.² El tratamiento de primera línea para esta enfermedad incluye fármacos antitiroideos como el metimazol, los cuales, aunque efectivos, pueden ocasionar efectos adversos hematológicos graves, especialmente agranulocitosis. Esta complicación suele presentarse en las primeras semanas de tratamiento, pero también puede aparecer de forma atípica tras la reintroducción del medicamento.³

Por otro lado, la leucemia mieloide aguda (LMA)

es un tipo de cáncer hematológico maligno de progresión rápida, mediante el cual la médula ósea produce una desmedida cantidad de células mieloides inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse normalmente.⁴ Como consecuencia, dichas células se acumulan en la médula ósea, lo que impide una hematopoyesis normal, causando una insuficiencia medular.⁵ Esta es una enfermedad potencialmente agresiva y fatal; en el mundo representa el 80 % de las leucemias agudas en adultos, con una incidencia hasta de 25 por cada 100.000 personas adultas y alrededor del 15 al 20 % en niños menores de 15 años, con una mayor prevalencia en neonatos.⁵

Aunque la coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune y LMA es rara, algunos estudios han sugerido un posible vínculo entre enfermedades autoinmunes y neoplasias hematológicas, probablemente mediado por mecanismos inmunológicos, inflamación crónica o efectos adversos farmacológicos.⁶ Actualmente no existen estudios recientes que evalúen de forma sistemática la mortalidad en pacientes con leucemia mieloide aguda y enfermedad tiroidea autoinmune coexistente. La evidencia disponible es escasa y proviene principalmente de estudios retrospectivos antiguos, como el de Moskowitz et al. (1992), que describieron una mayor prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con leucemia aguda, sin observar un aumento claro en la mortalidad asociada.⁶ Si bien estos hallazgos son limitados por su antigüedad y diseño, siguen siendo relevantes como punto de partida para explorar esta posible asociación clínica.

La literatura científica reporta muy pocos casos que documenten la coexistencia de estas dos patologías, lo cual resalta la importancia de informar nuevos casos que contribuyan a mejorar la comprensión del vínculo potencial entre autoinmunidad tiroidea y neoplasias hematológicas. Esta asociación, aunque infrecuente, cobra relevancia en casos donde la agranulocitosis no evoluciona favorablemente

tras la suspensión del metimazol, obligando a considerar diagnósticos como la LMA en pacientes con enfermedad de Graves. En este contexto, el presente caso adquiere relevancia al describir una paciente joven con enfermedad de Graves no controlada, en quien se diagnosticó LMA durante la evaluación de una agranulocitosis persistente.

Caso clínico

Mujer de 33 años, con antecedente de enfermedad de Graves diagnosticada en 2019, manejada con metimazol, suspendido durante un año y reiniciado un mes antes del ingreso, a dosis de mantenimiento (15 mg/día). Consultó al servicio de urgencias por cuadro de cuatro días de evolución caracterizado por fiebre y odinofagia, sin respuesta al tratamiento ambulatorio con amoxicilina y una dosis única de penicilina benzatínica.

Al ingreso presentaba presión arterial de 135/85 mmHg, frecuencia cardiaca de 140 lpm, frecuencia respiratoria de 20 rpm, afebril y con saturación de oxígeno 99 % en aire ambiente. En el examen físico se evidenciaron amígdalas hipertróficas, hiperémicas y con exudado purulento. El resto del examen fue no contributivo.

Los estudios iniciales mostraron bicitopenia: agranulocitosis y anemia microcítica hipocrómica grado I según OMS, con linfopenia y recuento plaquetario normal. Se sospechó agranulocitosis secundaria al uso de metimazol, por lo que se suspendió el fármaco y se inició tratamiento antimicrobiano con ureidopenicilina, además de betabloqueador no selectivo y colestiramina. El puntaje Burch-Wartofsky fue de 25, sugiriendo baja probabilidad de tormenta tiroidea.

El perfil ferrocinético confirmó anemia por enfermedad crónica. Los niveles de ácido fólico

y cianocobalamina fueron normales. La TSH estaba suprimida, con T₄ libre elevada y T₃ libre elevada, compatible con hipertiroidismo no controlado. Los anticuerpos antitiroideos estaban elevados en relación con la enfermedad autoinmune. No se evidenciaron alteraciones en tiempos de coagulación, función renal ni hepática. Las pruebas infecciosas (hepatitis B, hepatitis C, VDRL, VIH, CMV, toxoplasma y Epstein Barr) fueron negativas o compatibles

con infección pasada. El extendido de sangre periférica reportó serie roja sin dismorfismo, leucopenia con marcada neutropenia, linfocitosis y serie plaquetaria conservada. Los hemocultivos y urocultivos fueron negativos (Tabla 1). La ecografía tiroidea mostró tiroides de tamaño normal, ecogenicidad discretamente heterogénea (TIRADS 2), sin lesiones focales, con adenopatías bilaterales cervicales (18.2×10.5 mm y 18.8×10.1 mm).

Tabla 1.

Resultados paraclínicos relevantes al ingreso y durante la hospitalización.

Paraclínicos	Ingreso	Control al séptimo día
Hemograma	Leucocitos: 660/mm ³ , neutrófilos: 40/mm ³ , linfocitos: 550/mm ³ , monocitos: 70/mm ³ , eosinófilos: 0, basófilos: 0, hemoglobina: 10.6g/dL, HCT: 32.4 %, VCM: 79.2 fL, HCM: 25.9 pg, plaquetas: 243.000/mm ³	Leucocitos: 2.080/mm ³ , neutrófilos: 580/mm ³ , linfocitos: 1210/mm ³ , monocitos: 280/mm ³ , eosinófilos: 0, basófilos: 10, hemoglobina: 10.7g/dL, HCT: 33.6%. VCM: 79.6 fL, HCM: 25.4 pg, plaquetas: 312.000/mm ³
Perfil tiroideo	TSH: 0.01; T ₄ L: 4.7 ng/dL; T ₃ L: 6.04 pg/mL; Anticuerpos tiroideos microsómicos: 230 U/mI	T ₄ L: 2.82 ng/dL; T ₃ L: 5.52 pg/ml
Perfil carencial	Vitamina B12: 1439 pg/ml; ácido fólico: 11.49 mg	
Perfil ferrocinético	Hierro total: 12.2 mcg/dL; transferrina: 137 mg/dL; ferritina: 483.5 mg/ml	
Reactantes de fase aguda	VSG: 44 mm/h; PCR: 26.7 mg/dL	
Perfil hepático y renal	ALT: 16.8 mmol/L; AST: 11.7 mmol/L; Creatinina: 0.5 mg/dL; BUN: 10.28 mg/dL	
Serologías infecciosas	Antígeno de superficie hepatitis B: negativo; anticuerpos hepatitis C: negativo; VDRL: reactivo 1/2DILS; Anticuerpo treponema pallidum: negativo; VIH 1 y 2 anticuerpos: negativo toxoplasma IgG reactivo – IgM no reactivo; CMV IgG reactivo – IgM no reactivo; Epstein Barr IgG reactivo, IgM no reactivo.	
Complemento sérico y anticuerpos	C4: 22.4 mg/dL; C3: 142.1 mg/dL; Anticuerpos DNA por IFI: negativo	
Hemocultivos	Negativos	
Prueba de embarazo	Negativa	

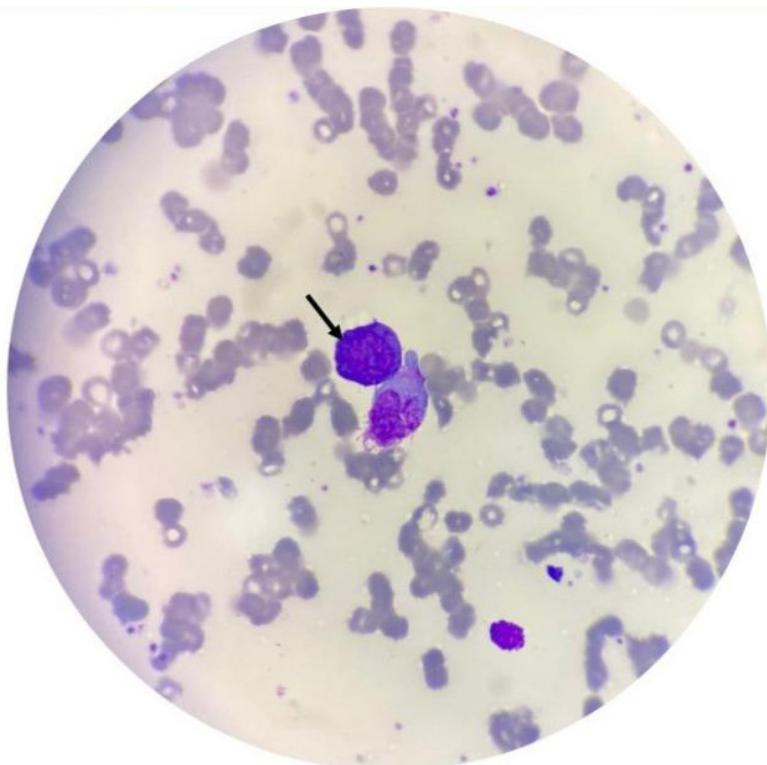
Nota: TSH= hormona estimulante de tiroides; VSG= velocidad de sedimentación globular; PCR= proteína C reactiva; ALT= alanino aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; BUN= nitrógeno ureico en sangre; VDRL= venereal disease research laboratory; T₄L= tiroxina libre; T₃L= triyodotironina libre; VCM= volumen corpuscular medio; HCM= hemoglobina corpuscular media; CVM= citomegalovirus.

Pese a la suspensión del metimazol, el recuento absoluto de neutrófilos no se normalizó durante los primeros siete días de hospitalización. Ante la persistencia de la bicitopenia sin causa

clara, se solicitó valoración por hematología. Se realizó aspirado y biopsia de médula ósea, observándose presencia de blastos (6 %) en el mielograma (Figura 1).

Figura 1.

Mielograma diagnóstico con presencia de mieloblastos



Nota: se observa una célula inmadura tipo mieloblasto (flecha negra) con conteo y morfología plaquetaria normal.

La citometría de flujo reportó población blástica del 23.6 % con fenotipo mieloide, confirmando el diagnóstico de leucemia mieloide aguda. No se encontró infiltración del sistema nervioso central; el estudio molecular fue *FLT3* negativo, el cariotípico fue 46 XX y el análisis histopatológico de médula ósea fue normal. Se inició tratamiento con intención curativa bajo protocolo 7+3 (daunorrubicina y citarabina), previa desparasitación con albendazol y con ecocardiograma basal normal (FEVI 69 %).

Discusión

El caso presentado resalta la complejidad en el manejo de una paciente con enfermedad de Graves asociada a agranulocitosis y posterior diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Inicialmente, la agranulocitosis fue atribuida al uso de metimazol, un efecto adverso poco frecuente pero documentado, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.^{7,8} Sin

embargo, en este caso la aparición del cuadro ocurrió tras la reintroducción del fármaco y se acompañó de una pobre recuperación hematológica tras su suspensión, lo que sugirió la necesidad de investigar una etiología más grave.

La persistencia de la bicitopenia y la posterior confirmación de una población blástica con fenotipo mieloide a través de citometría de flujo de medula ósea, permitieron el diagnóstico de LMA. Este hallazgo plantea interrogantes sobre si la leucemia pudo haber estado presente antes de la reintroducción del metimazol o si algunos signos sutiles pasaron desapercibidos. También debe considerarse la posibilidad de que la agranulocitosis fuese una manifestación inicial de la LMA y no exclusivamente inducida por el fármaco.

La coexistencia entre enfermedad tiroidea autoinmune y neoplasias hematológicas ha sido objeto de discusión en la literatura médica. Mecanismos inmunológicos como la disfunción de la tolerancia central, la activación linfocitaria aberrante, o incluso factores genéticos compartidos (como polimorfismos en HLA o genes reguladores de apoptosis), podrían estar implicados.⁹⁻¹⁰ Algunos reportes de caso y estudios observacionales han descrito asociaciones entre la enfermedad de Graves y trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos, aunque sin establecer una relación causal concluyente.^{11,12}

En la literatura se identificaron escasos casos publicados que documenten esta asociación, siendo este un aporte relevante para la discusión clínica y académica. La recopilación sistemática de este tipo de casos permitiría identificar patrones comunes y generar hipótesis fundamentadas. Si bien este caso no permite establecer una relación directa entre ambas entidades, sí resalta la importancia de mantener un alto índice de sospecha clínica en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune y alteraciones hematológicas persistentes o atípicas.

Conclusiones

Este caso clínico destaca la importancia de considerar diagnósticos diferenciales hematológicos, incluyendo leucemia mieloide aguda, en pacientes con enfermedad de Graves que presentan agranulocitosis persistente, incluso tras la suspensión del tratamiento antitiroideo. Atribuir automáticamente este hallazgo a un efecto adverso farmacológico puede retrasar el diagnóstico oportuno de una condición maligna hematológica subyacente.

La coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune y neoplasias hematológicas continúa siendo poco frecuente y comprendida. La evidencia actual es limitada y se basa principalmente en reportes de caso o series pequeñas, lo que refuerza la necesidad de estudios observacionales, registros multicéntricos y revisiones sistemáticas que exploren esta asociación desde una perspectiva clínica, inmunológica y molecular. Este caso aporta a la literatura al documentar una presentación inusual, subraya la necesidad de un abordaje multidisciplinario, y propone una línea de investigación futura sobre los vínculos entre autoinmunidad tiroidea y transformación hematológica maligna.

Aspectos éticos

La paciente autorizó el uso de la historia clínica y demás datos requeridos para la realización de este manuscrito mediante lectura y firma del consentimiento informado indicado por el Comité de Ética de la Organización Clínica General del Norte. Dicho Comité aprobó el manuscrito.

Fuente de financiación

Esta investigación no tuvo ninguna fuente de financiación.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Colaboraciones

Todos los autores colaboraron en el diseño, análisis de la información, escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Biografía de autores

Mayra Alejandra Manrique. Médica residente de Medicina Interna.

Arturo Guzmán Freja. Hematólogo.

Diego Gómez Abreo. Oncólogo clínico.

María Paula González Zambrano. Médica.

Edgar Fabián Manrique Hernández. Médico Epidemiólogo.

Referencias

1. Furmaniak J, Sanders J, Núñez Miguel R, Rees Smith B. Mechanisms of Action of TSHR Autoantibodies. Horm Metab Res [Internet]. 2015;47(10):735-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559648>
2. Imam SK, Ahmad S. Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice. Springer; 2016. 327 p.
3. Yoshimura Noh J, Inoue K, Suzuki N, Yoshihara A, Fukushima M, Matsumoto M, et al. Dose-dependent incidence of agranulocytosis in patients treated with methimazole and propylthiouracil. Endocr J [Internet]. 2024 Jul 12;71(7):695-703. Disponible en: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ24-0135>.
4. Kumar B, Garcia M, Weng L, Jung X, Murakami JL, Hu X, et al. Acute myeloid leukemia transforms the bone marrow niche into a leukemia-permissive microenvironment through exosome secretion. Leukemia [Internet]. 2018;32(3):575-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/leu.2017.259>
5. Lagunas-Rangel FA. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. Gac Mex Oncol [Internet]. 2016;15(3):150-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.007>
6. Moskowitz C, Dutcher JP, Wiernik PH. Association of thyroid disease with acute leukemia. Am J Hematol [Internet]. 1992;39(2):102-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.2830390206>
7. Puthenpura V, Desai K, Bauer A, Marshall I. Delayed methimazole-induced agranulocytosis in a 6-year old patient with Graves' disease. Int J Pediatr Endocrinol [Internet]. 2016;2016(1):16. Disponible en: <https://ijpe-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13633-016-0034-6>
8. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2012;97(1):E49-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2221>
9. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. Annu Rev Pathol [Internet].

- 2014;9:147-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104713>. PMID: 24460189.
10. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2016;63(8):421-9. English, Spanish. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.04.003>.
11. Bishnoi K, Emerson R, Parida GK, Acharya P, Padhi S, Agrawal K. Acute Myeloid Leukemia following Radioactive Iodine Therapy for Metastatic Follicular Carcinoma of the Thyroid. *Indian J Nucl Med* [Internet]. 2023;38(1):56-58. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijnm.ijnm_133_22.
12. Bishnoi K, Emerson R, Parida GK, Acharya P, Padhi S, Agrawal K. Acute Myeloid Leukemia following Radioactive Iodine Therapy for Metastatic Follicular Carcinoma of the Thyroid. *Indian J Nucl Med* [Internet]. 2023;38(1):56-58. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijnm.ijnm_133_22.



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

CASO CLÍNICO

Manejo de hemofilia adquirida con estrategia terapéutica CyDRi: reporte de caso

Management of acquired hemophilia a with CyDRi therapeutic strategy: case report

»Fernando Guillermo Carrillo Medina¹



»Diana Alejandra Paz Rodríguez¹



»Laura Alexandra González Chang¹



»Winston Javier Reyes Jiménez¹



¹ Universidad de Panamá, Panamá.

Recibido el 20 de mayo de 2025. Aceptado el 09 de octubre de 2025.

<https://doi.org/10.51643/22562915.771>

Resumen

Introducción: la hemofilia adquirida es una enfermedad autoinmune causada por autoanticuerpos contra el factor VIII. Su incidencia es de 1.5 casos por millón al año y afecta principalmente a adultos de 64-78 años. Hasta hace poco, el tratamiento estándar era la prednisona, pero su alta tasa de efectos adversos y baja tasa de remisión impulsaron la búsqueda de alternativas. El esquema CyDRi ha mostrado mejores tasas de remisión, menor tiempo para alcanzarla y menos efectos adversos. Presentamos el primer caso del seguro social tratado con este esquema. **Caso clínico:** mujer de 78 años con antecedente de síndrome de hipereosinofilia, consulta por hematoma subcutáneo súbito en el miembro superior derecho de tres días de evolución. Se detectó aPTT prolongado, disminución del factor VIII y alta actividad del inhibidor del factor VIII, confirmando hemofilia adquirida. Se inició terapia CyDRi, logrando normalización del factor VIII y de unidades Bethesda en cuatro días. No presentó sangrados en los primeros seis meses ni efectos adversos mayores. **Conclusión:** este caso resalta la eficacia y seguridad del esquema CyDRi como una alternativa prometedora para la hemofilia adquirida, con potencial para mejorar resultados clínicos y reducir complicaciones asociadas a los tratamientos convencionales.

Palabras Clave: factor VIII; hemofilia A; autoanticuerpos; inmunosupresión; informes de casos.

* Autor para correspondencia: Fernando Carrillo, Estudiante de Medicina, Universidad de Panamá.

Correo electrónico: Carrillo235622@hotmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.771>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Introduction: Acquired hemophilia is an autoimmune disease caused by autoantibodies against factor VIII. Its incidence is 1.5 cases per million per year, primarily affecting adults aged 64-78. Until recently, the standard treatment was prednisone, but its high rate of adverse effects and low remission rate led to the search for alternatives. The CyDRI regimen has shown better remission rates, shorter time to achieve remission, and fewer adverse effects. We present the first case in the country treated with this regimen. **Case report:** A 78-year-old woman with a history of hypereosinophilia syndrome presented with a sudden-onset subcutaneous hematoma in the right upper limb, evolving over three days. Laboratory tests revealed prolonged aPTT, decreased factor VIII levels, and high factor VIII inhibitor activity, confirming acquired hemophilia. CyDRI therapy was initiated, leading to normalization of factor VIII levels and Bethesda units within four days. No bleeding episodes occurred in the first six months, and no major adverse effects were observed. **Conclusion:** This case highlights the efficacy and safety of the CyDRI regimen as a promising alternative for acquired hemophilia, with the potential to improve clinical outcomes and reduce complications associated with conventional treatments.

Keywords: factor VIII; hemophilia A; autoantibodies; immunosuppression; case reports.

Introducción

La hemofilia adquirida (HA) es una enfermedad autoinmune rara y severa.¹ Se debe, en pocas palabras, a la formación de autoanticuerpos contra epítopes del factor VIII de la cascada de coagulación.² Inicialmente conocida como pseudohemofilia, la HA fue descrita en 1940 y rompe el paradigma de la época ya que, hasta entonces, se consideraba que la hemofilia era una enfermedad exclusivamente causada por un defecto genético expresado con la ausencia parcial o total del factor VIII de la cascada de la coagulación.¹ Hay que destacar que el 30 % de los pacientes con hemofilia A congénita pueden desarrollar aloanticuerpos contra el factor VIII luego de la exposición al factor VIII exógeno durante la terapia de sustitución, pero estos aloanticuerpos tienen propiedades clínicas y de laboratorio.²

La incidencia de la HA es de 1.5 casos por millón por año. Puede manifestarse en cualquier grupo etario, pero la mayoría de los pacientes suelen ser adultos con una edad media de 64 a

78 años.³

Aunque su etiología suele ser idiopática en un 44 % a 63 % de los pacientes, también ha sido asociada con malignidades (6 a 18 %), embarazo (2 a 15 %), enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico (9 a 17 %), y ciertos medicamentos (3-5%) principalmente aquellos con propiedades inmunomoduladoras.^{1,3,4}

La HA se manifiesta clínicamente con cuadros hemorrágicos espontáneos y/o sangrados persistentes secundarios a traumas o procedimientos invasivos en pacientes sin historia personal o familiar de sangrado. Las presentaciones más comunes suelen ser los sangrados subcutáneos (80 %), sangrados musculares (45%), gastrointestinales (21 %), genitourinarios (9 %) y retroperitoneales (9 %).³

Aunque la severidad de los sangrados puede ser variable, es una enfermedad que carga con una alta tasa de mortalidad principalmente en aquellos pacientes mayores con múltiples

comorbilidades.^{2,3}

Actualmente, el tratamiento de la hemofilia adquirida se fundamenta en esquemas de inmunosupresión con el objetivo de erradicar el inhibidor. La terapia más empleada históricamente ha sido la prednisona en monoterapia; no obstante, su tasa de remisión es limitada y la frecuencia de efectos adversos resulta considerable, lo que ha impulsado la búsqueda de alternativas más eficaces y seguras.^{3,5,6} En este contexto, se han desarrollado combinaciones de agentes inmunosupresores, entre las cuales destaca el esquema CyDRI. Este consiste en cuatro semanas de terapia de administración pulsada de ciclofosfamida (día 1 y 22), dexametasona (días 1, 8, 15 y 22) y rituximab (días 1, 8, 15 y 22). Esta terapia ha demostrado mejores resultados clínicos y menores efectos adversos a comparación de los demás esquemas inmunosupresores probados para la terapia de HA.¹ A continuación, presentamos el primer caso de hemofilia adquirida tratado con el esquema CyDRI en nuestra institución, con evolución clínica satisfactoria, el cual proporciona evidencia clínica significativa sobre la aplicabilidad y la seguridad del esquema en un entorno real de atención hospitalaria, ampliando el entendimiento en situaciones donde todavía

hay escasa experiencia publicada.

Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 78 años con antecedentes de hipertensión arterial, osteoartrosis de columna lumbar, radiculopatía lumbar y síndrome hipereosinofílico, quien acude con historia de hematoma subcutáneo de aparición súbita, que se extiende desde el brazo hasta el antebrazo derecho, de tres días de evolución. Refiere que desde hace dos semanas presenta un cuadro de sintomatología respiratoria con tos seca y dolor de garganta manejado con AINES de manera ambulatoria y con pobre mejoría.

Niega antecedentes personales y familiares de sangrados o patologías de carácter hereditario, así como fiebre, adenopatías o expectoración. También niega traumatismos recientes, epistaxis, artralgia, hemoptisis, melena, hematuria macroscópica, equimosis o hematomas en el resto del cuerpo. Al examen físico se destacaban hematomas en la extremidad derecha, tórax anterosuperior y en miembros inferiores (Figura 1).

Figura 1.

Hallazgos al examen físico el día de ingreso de la paciente con evidencia de hematomas en miembro superior derecho



Los estudios de laboratorio al ingreso demostraron anemia normocítica arregenerativa 8.50 g/dL y trombocitopenia moderada. Se le administran 2 unidades de glóbulos rojos empaquetados y se solicitan tiempos de coagulación, serologías de Hepatitis B, HIV, EBV, sífilis, panel de anticuerpos ANA y anticoagulante lúpico. Lo relevante fue el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) prolongado (77 segundos). La ausencia de tratamiento anticoagulante, la falta de causas evidentes que expliquen la prolongación del aPTT y el antecedente de síndrome hipereosinofílico, orientaron la sospecha diagnóstica hacia hemofilia adquirida. Ante esto, se decidió cuantificar la actividad del factor VIII, que resultó disminuida en 7 % (valor normal: 50–200 %). Posteriormente, se solicitaron títulos de inhibidor de factor VIII, obteniéndose un nivel de 6.07 unidades Bethesda (UB), lo que confirmó el diagnóstico de hemofilia adquirida secundaria al síndrome hipereosinofílico. Luego del diagnóstico, se administraron 3 dosis de 6 mg intravenoso de factor VIIa recombinante cada 8 horas.

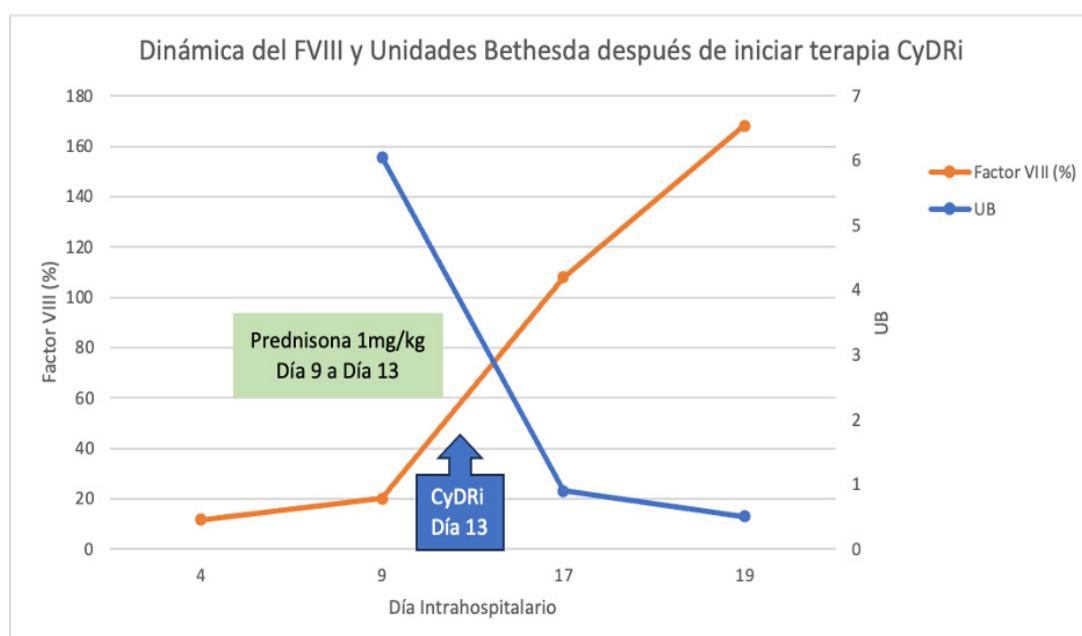
El tratamiento inicial para la erradicación del inhibidor consistió en prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día, iniciada al día 15 de aparición de los síntomas, siguiendo el esquema tradicional habitualmente empleado en hemofilia adquirida. Tres días después, considerando la evidencia

reciente, se decidió suspender la monoterapia y se opta por el régimen CyDRI, descrito en la literatura como una alternativa con mayor eficacia y menor toxicidad. La paciente completó la segunda administración del esquema CyDRI, alcanzando normalización de los tiempos de coagulación, niveles de factor VIII y reducción de las unidades Bethesda, motivo por el cual se otorgó el egreso hospitalario para continuar con la tercera y cuarta dosis en el hospital de día. En la Figura 2 se logra evidenciar la dinámica del factor VIII y de las unidades Bethesda a medida que se administra el esquema CyDRI. Se observa una correlación temporal entre la administración del régimen inmunosupresor y la respuesta hematológica de la paciente. Tras el inicio de CyDRI, se documenta una disminución progresiva de las unidades Bethesda (línea azul) y un incremento sostenido del factor VIII (línea naranja). El periodo de administración de prednisona (día intrahospitalario 9–13) se señala en verde, mientras que el inicio de CyDRI (día intrahospitalario 13) está marcado con una flecha azul. Estos cambios sugieren una respuesta favorable al tratamiento, con reversión del perfil inhibidor.

La paciente no presentó sangrado posterior al egreso ni en su seguimiento posterior al sexto mes y al año. El único efecto adverso reportado fue debilidad generalizada.

Figura 2.

Dinámica del FVIII y unidades Bethesda después de iniciar terapia CyDRI. Dinámica del factor VIII (%) y unidades Bethesda (UB) en relación con la administración de tratamiento inmunosupresor. Se destacan los días de administración de prednisona (en verde) y el inicio de CyDRI (flecha azul).



Discusión

Nos encontramos ante el escenario de una paciente geriátrica con antecedente de síndrome de hipereosinofilia, quien presenta sangrado cutáneo no provocado y una bicitopenia. A continuación explicaremos el razonamiento que se llevó durante el diagnóstico diferencial de esta paciente.

En primera instancia, nos encontramos ante una paciente con antecedente de patología hematológica. Es razonable considerar que este nuevo cuadro pueda ser secundario a esta misma patología. El síndrome de hipereosinofilia por sí mismo se ha visto asociado al desarrollo de anemia y trombocitopenia en varios estudios y reportes de caso, en especial en los pacientes que tienen la mutación FIP1L1-PDGFR^{A,7,8}

La edad de la paciente y el síndrome hipereosinofílico también son factores de riesgo para desarrollar síndrome mielodisplásico u otros síndromes mieloproliferativos, los cuales podrían explicar los hallazgos.⁹ El síndrome de Evans es un diagnóstico que siempre se debe tener presente ante una bicitopenia. Sin embargo, se descartó debido a la ausencia de evidencia de hemólisis (LDH, reticulocitos, bilirrubina indirecta y haptoglobina dentro de rangos normales) junto con una prueba de Coombs directa negativa. Otro diagnóstico diferencial es la trombocitopenia autoinmune; sin embargo, por sí sola no explica la alteración del aPTT.

Se realizó un frotis de sangre periférica que mostró hallazgos puramente compatibles con hipereosinofilia, caracterizados por eosinofilia marcada, presencia de eosinófilos con

gránulos gruesos e hiperdensos, algunas formas inmaduras en sangre periférica y ligera anisocitosis eritrocitaria, hallazgos descritos clásicamente en esta patología. No se practicó aspirado de médula ósea en ese momento y las pruebas genéticas para detección de mutaciones asociadas (como *FIP1L1-PDGFR*A) no se encontraban disponibles en la institución, lo que constituyó una limitación diagnóstica en la caracterización completa del síndrome hipereosinofílico de la paciente.

La exclusión de los diagnósticos diferenciales más prevalentes y de descarte más sencillo, llevó al equipo de hematología a replantear el abordaje clínico. En este contexto, la atención se centró en la alteración aislada del aPTT, lo que orientó hacia la posibilidad de un trastorno de la hemostasia secundaria. Considerando, además, la asociación descrita entre hemofilia adquirida y síndromes hipereosinofílicos, se decidió cuantificar los niveles de factor VIII, los cuales se encontraron en 7 % (normal 50-200 %). Este hallazgo motivó la determinación de títulos de inhibidor, el cual resultó en 6.07 unidades Bethesda, confirmándose así el diagnóstico de hemofilia adquirida.

El pilar del manejo en pacientes con hemofilia adquirida se basa en controlar el sangrado y eliminar el inhibidor.³

El factor VIIa recombinante (rFVIIa) ejerce su mecanismo de acción adhiriéndose a la superficie de las plaquetas activadas de manera independiente por el factor tisular, y promueve la activación del factor X y la generación de la trombina en la superficie de la plaqueta.

Además del uso de rFVIIa, podría utilizarse el complejo de concentrado de protrombina activado (CCPa) y la desmopresina, para controlar el sangrado. La evidencia refleja una mayor efectividad y seguridad cuando se usa rFVIIa comparado a CCPa, pero mayor con ambos que con FVIII o desmopresina.

Cualquier individuo con un inhibidor del factor adquirido y sangrado corre el riesgo de sufrir una enfermedad potencialmente mortal y debe recibir inmunosupresión para disminuir el inhibidor y reducir el riesgo de sangrado adicional. La elección del régimen se individualiza, teniendo en cuenta el título del inhibidor. No existen estudios que comparen todas estas alternativas terapéuticas de inmunosupresión, por lo que la elección del agente se basa más en la disponibilidad, en la experiencia del médico y en cuestiones económicas.

En 2020 se recomendó estratificar la elección del régimen para la hemofilia adquirida según el nivel de actividad del factor VIII y título de inhibidor de la siguiente manera:

Cuando la actividad del factor VIII >1 UI/dl y título de inhibidor <20 UB, el manejo preferido es con glucocorticoide solo. Cuando la actividad del factor VIII <1 UI/dl o título de inhibidor >20 UB, se debe usar terapia citotóxica (p. ej., ciclofosfamida) más un glucocorticoide o rituximab más un glucocorticoide. Según esta guía, se añade ciclofosfamida o rituximab si no hay evidencia de respuesta en tres o cuatro semanas. Esta recomendación es anterior a la evidencia que respalda la terapia combinada con ciclofosfamida, dexametasona y rituximab (CyDRi), que también es una opción.³

El CyDRi es un régimen inmunosupresor que consiste en 1000 mg de ciclofosfamida IV en los días 1 y 22; 40 mg de dexametasona IV o VO, en los días 1, 8, 15 y 22; y 100 mg de rituximab IV en los días 1, 8, 15 y 22.¹

La terapia CyDRi, utiliza dosis pulsadas de ciclofosfamida, dexametasona y bajas dosis de rituximab. Esta terapia es novedosa debido a que utiliza la dexametasona como el componente esteroideo del régimen, la utilización de tres fármacos, dosis pulsadas y la utilización del régimen sin cambios en pacientes resistentes o en recaída. Estas características no se habían

reportado antes en regímenes inmunosupresores.¹

Según Simón et al., tras analizar retrospectivamente una cohorte de 32 pacientes con hemofilia A adquirida que recibieron el régimen de tratamiento CyDRI, el control del sangrado fue rápidamente alcanzado. La mediana del tiempo de control de la hemorragia fue de 15.5 días (rango, 0-429 días; rango intercuartil, 2.5-29.5 días); 31 (96.8 %) de 32 pacientes lograron una remisión completa (RC) duradera; 29 (90.6 %) de 32 pacientes estaban vivos en el último seguimiento, todos ellos en RC. El tiempo medio para alcanzar la primera RC fue de 77 días (rango, 19-939 días; rango intercuartil, 31-115 días). La toxicidad y los efectos secundarios fueron aceptables y más suaves que los de las terapias con esteroides prolongadas comúnmente utilizadas.¹

Al comparar el estudio con otras cohortes que utilizan regímenes secuenciales, podemos analizar distintas similitudes y ventajas de la terapia. La eficacia del tratamiento se refleja en la tasa de RC, que parece ser marcadamente mayor en la cohorte del estudio de referencia, en comparación con otros datos publicados: 31 (96.9 %) de los 32 pacientes del estudio referenciado lograron RC duradera y, en el último seguimiento, 29 (90.6 %) de los 32 pacientes estaban vivos, todos en RC, en comparación con el 45 a 75 % en otras cohortes publicadas con tratamientos secuenciales. La tasa de recaída (6.3 %) después CyDRI es similar o inferior a la observada en otros estudios (7-24 %).^{1,9-12}

En lo que respecta al perfil de seguridad, nuestra paciente mostró únicamente debilidad generalizada temporal, sin complicaciones severas. Según lo señalado en la literatura, los efectos adversos potenciales más relevantes del régimen CyDRI comprenden mielosupresión de leve a moderada, infecciones oportunistas y toxicidad relacionada con ciclofosfamida, aunque con menor frecuencia que los proto-

colos convencionales que utilizan esteroides prolongados o inmunosupresión secuencial. La falta de complicaciones significativas en este caso respalda el perfil de seguridad favorable de CyDRI, pero subraya la importancia de una vigilancia cuidadosa durante y tras el tratamiento.¹

Un pilar en el tratamiento de la hemofilia adquirida es el control de las hemorragias, que es un resultado combinado de inmunosupresión y terapia hemostática. Como se mencionó, la mediana del tiempo de control del sangrado fue de 15.5 días al utilizar CyDRI. Además, la mortalidad relacionada con hemorragias fue del 0 % en la cohorte, mientras que todos los estudios que utilizan terapia secuencial que comparamos reportan episodios hemorrágicos mortales.^{1,10-12}

Finalmente, en línea con todos los investigadores anteriores, encontramos que el principal factor de riesgo de hemorragia es un nivel de factor VIII <50 UI/dL pero, por debajo de ese nivel, el riesgo de hemorragia es significativo independientemente del factor VIII real, la edad, el estado de rendimiento de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) o el índice de comorbilidad.^{1,5,6}

La toxicidad relacionada con el tratamiento es otro tema clave en el manejo de la hemofilia adquirida, ya que todos los grupos comparados reportan una mayor morbilidad y mortalidad, relacionados más con la terapia inmunosupresora que con el sangrado en sí. Por lo tanto, el perfil de toxicidad ventajoso de CyDRI es un determinante importante del resultado superior observado, aunque debemos recordar que la metodología de los estudios comparados no fue exactamente igual, por lo que recomendamos un estudio controlado aleatorizado para analizar ambas terapias. Eventualmente, CyDRI podría dar lugar a un cambio en las directrices que actualmente advierten sobre la toxicidad de la inmunosupresión.¹

A seis meses de seguimiento la etiología sigue siendo incierta. En un principio la infección por hepatitis B era la principal sospecha, pero luego se confirmó que se trataba de un falso positivo. La paciente tiene antecedente de radiculopatía lumbar y tiene uso crónico de diclofenaco sódico, un medicamento que está relacionado con hemofilia adquirida, por lo que actualmente se sospecha que este fue el origen de su etiología.¹³

Conclusión

Este caso evidencia que el esquema CyDRi fue altamente efectivo para lograr la remisión completa en una paciente con hemofilia adquirida, con buen perfil de seguridad y sin recaídas al seguimiento de seis meses. Más allá del desenlace individual, este reporte aporta evidencia clínica que respalda su consideración en protocolos institucionales, especialmente en escenarios donde los tratamientos convencionales presentan limitaciones en eficacia o tolerancia. Asimismo, subraya la importancia de un abordaje diagnóstico ágil y sistemático, dado que la amplia gama de diagnósticos diferenciales puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y afectar el pronóstico. Tal como recomiendan las guías internacionales, mantener un alto índice de sospecha clínica frente a un sangrado agudo con aPTT prolongado e inexplicado, y confirmarlo mediante pruebas específicas (actividad del factor VIII e inhibidor con ensayo de Bethesda), resulta fundamental para instaurar la terapia de forma oportuna. En este contexto, CyDRi surge como una alternativa terapéutica prometedora frente a los regímenes convencionales.

Aspectos éticos

La paciente autorizó el uso de la historia clínica para la realización y publicación de este caso

mediante la firma del consentimiento informado.

Fuente de financiación

No se recibió ningún soporte financiero para la realización de este manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses económicos o intelectuales que puedan resultar en sesgos o decisiones inadecuadas sobre la investigación del caso.

Contribución de autoría

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción del borrador, redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Biografía de autores

Fernando Guillermo Carrillo Medina. Estudiante de Medicina, Universidad de Panamá.

Diana Alejandra Paz Rodríguez. Estudiante de Medicina, Universidad de Panamá.

Laura Alexandra González Chang. Estudiante de Medicina, Universidad de Panamá.

Winston Javier Reyes Jiménez. Estudiante de Medicina, Universidad de Panamá.

Referencias

1. Simon B, Ceglédi A, Dolgos J, Farkas P, Gaddh M, Hankó L, et al. Combined immunosuppression for acquired hemophilia A: CyDRi is a highly effective low-toxicity regimen.

- Blood [Internet]. 2022;140(18):1983-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2022016873>
2. Knoebel P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* [Internet]. 2012;10(4):622-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x>
 3. Pishko AM, Doshi BS. Acquired Hemophilia A: Current Guidance and Experience from Clinical Practice. *J Blood Med* [Internet]. 2022 May 11;13:255-265. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/JBM.S284804>
 4. Ceglédi A, Báta Á, Dolgos J, Fekete M, Gopcsa L, Király V, et al. Case Report: Effective management of adalimumab-induced acquired hemophilia A with the CyDRI protocol. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2024;30:1611720. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/pore.2024.1611720>
 5. Tiede A, Collins P, Knoebel P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* [Internet]. 2020;105(7):1791-801. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230771>
 6. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebel P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* [Internet]. 2017;92(7):695-705. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24777>
 7. Gerdts AT, Gotlib J, Bose P, Deininger MW, Dunbar A, Elshoury A, George TI, et al. Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and TK Fusion Genes, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2020;18(9):1248-1269. Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0042>
 8. Arefi M, García JL, Briz MM, de Arriba F, Rodríguez JN, Martín-Núñez G, et al. Response to imatinib mesylate in patients with hyper-eosinophilic syndrome. *Int J Hematol* [Internet]. 2012;96(3):320-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1141-7>
 9. Knoebel P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* [Internet]. 2012;10(4):622-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x>
 10. Tiede A, Kemkes-Matthes B, Knöbl P. Should emicizumab be used in patients with acquired hemophilia A? *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021;19(3):637-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.15208>
 11. Collins, P. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation [Internet]. 2007;109:1870-1877 Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-029850>
 12. Tiede A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* [Internet]. 2015;125(7):1091-1097. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-587089>

13. Setiawan DL, Hernaningsih Y. Acquired Hemophilia A Associated with NSAID: A Case Report. *Acta Med Indones* [Internet]. 2019;51(3):258-262. Disponible en: <https://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/325/pdf>



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

CASO CLÍNICO

Hipereosinofilia como manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda de células B: reporte de un caso

Hypereosinophilia as the initial sign of B-cell acute lymphoblastic leukemia: case report

»Abdullah Salehji¹
»Grettalinha González¹
»Siddhartha Tikamdas¹
»Gustavo Chevasco²
»Mónica Burrows²
»Sara Galego²



¹ Caja de Seguro Social, Panamá
² Universidad de Panamá, Panamá

Recibido el 31 de julio de 2025. Aceptado el 25 de septiembre de 2025.

<https://doi.org/10.51643/22562915.779>

Resumen

Introducción: la eosinofilia rara vez se asocia a leucemia linfoblástica de células B (LLA-B) y, en caso de presentarse, está relacionada a retrasos diagnósticos y pronóstico ominoso. **Caso clínico:** masculino de 24 años con cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por síndrome anémico, asociado a síntomas B y eosinofilia severa. Inicialmente fue abordado por dolor torácico y posteriormente dentro del abordaje, se descartan causas autoinmunes e infecciosas, y el análisis de la médula ósea reporta datos de LLA-B. Citogenética normal. Recibe esquema de inducción a la remisión hyperCVAD, con adecuado control de la enfermedad. **Conclusiones:** este caso resalta la presentación atípica e inusual de síntomas asociados a infiltración eosinofílica, como manifestación inicial de LLA-B. El pronóstico en estos casos es pobre, asociado a la biología de la enfermedad y, en muchas ocasiones, al retraso diagnóstico.

Palabras Clave: síndrome hipereosinofílico; leucemia linfoblástica aguda de células B; eosinofilia; adulto joven; hematología.

* **Autor para correspondencia:** Abdullah Salehji, MD, Médico residente de Hematología. Especialista en Medicina Interna. Caja de Seguro Social. Servicio de Hematología.

Correo electrónico: abdullahsalehji302@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.779>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Introduction: Hypereosinophilia is rarely associated with B-cell lymphoblastic leukemia (B-ALL) and when presented, it relates to diagnostic delays and an ominous prognosis. **Clinical case:** A 24-year-old male presents with a month-long history of anemia, associated with B symptoms, and eosinophilia. Initially managed for intermittent rib pain and during the course of treatment, autoimmune and infectious causes were ruled out. The bone marrow analysis shows signs of B-ALL. Normal cytogenetics. Receives an induction hyperCVAD therapy to remission, with adequate control of the disease. **Conclusions:** This case highlights the atypical and unusual symptoms associated with eosinophilic infiltration as an initial sign of B-ALL. The prognosis in these cases is poor, associated with the biology of the disease, and on many occasions, diagnostic delays.

Keywords: hypereosinophilic syndrome; B-cell acute lymphoblastic leukemia; eosinophilia; young adult; hematology.

Introducción

La eosinofilia típicamente está asociada a leucemias de estirpe T; su relación con leucemias agudas de linaje B, si bien está descrita, es poco frecuente. Se asocia a retrasos diagnósticos y sobrevida global corta. Presentamos el caso de un joven con eosinofilia como manifestación inicial de una leucemia linfoblástica B.

Caso clínico

Masculino de 24 años que acude con cuadro clínico de un mes de evolución de decaimiento del estado general, pérdida de peso significativa (10 % del peso corporal total), asociado a fiebre no cuantificada y sudoración nocturna. Refiere,

además, que en las últimas dos semanas ha presentado episodios de dolor costal intermitente, intensidad 5-6/10, no irradiado y que alivia con analgésicos. Por persistencia de los síntomas y poca mejoría con manejo sintomático, decide acudir por atención.

Dentro de sus antecedentes, destaca el consumo regular de marihuana desde los 18 años. Sin otros antecedentes significativos. Al examen físico de ingreso, sin hallazgos patológicos relevantes.

La Tabla 1 describe los resultados de la biometría hemática de ingreso. Al evaluar el frotis, no hay alteraciones morfológicas y no se evidencian blastos. Pruebas de función renal y hepáticas dentro de límites normales y serología viral negativa.

Tabla 1.

Laboratorios de ingreso

Parámetro	Resultado	Valores normales
Leucocitos	46.7	4.000 - 13.500
Neutrófilos (#)	11.69	2.000 - 7.500
Linfocitos (#)	4.89	1.000 - 4.000
Eosinófilos (#)	30.01	0.00 - 500
Hemoglobina	12.8	13.00 - 17.00
Hematocrito	38.4 %	40.00 - 54.00 %
VCM	90.2	80.00 - 100.00
HCM	30.2	27.00 - 32.00
Plaquetas	144	150.000 - 450.000

Durante el primer día intrahospitalario, cursa con dolor torácico de características isquémicas y elevación de enzimas cardíacas (troponina I, CK-MB), por lo que se realiza ecocardiograma que reporta fracción de eyección de 45 %, asociado a hipocinesia leve en cara inferior. Sin alteración significativa de la contractilidad ni dilatación de cavidades.

Se descartaron causas autoinmunes e infecciosas de la eosinofilia persistente y, ante la sospecha de neoplasia hematológica, se realiza citometría de flujo (CMF) de médula ósea que reporta: 45 % de células CD45 de baja intensidad (CD19+, CD10+, CD9+, CD20- y expresión aberrante CD66cCD123+, CD81+homogéneo). La biopsia describe hallazgos compatibles con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B. La citogenética fue normal. No se realizó t(5;14) porque no contábamos con sonda de fish disponible.

Recibió esquema de inducción a la remisión con HyperCVAD. Al día +28 la CMF de médula ósea con datos de remisión, por lo cual se continúa con ciclos de consolidación.

Discusión

La eosinofilia es la presencia en sangre periférica de un conteo absoluto de eosinófilos de $>0.5 \times 10^9/L$. Según la severidad, puede ser clasificada en: leve ($0.5-1.5 \times 10^9/L$), moderada ($1.5-5.0 \times 10^9/L$) y severa ($>5.0 \times 10^9/L$). El concepto de síndrome hipereosinofílico ha evolucionado con el paso del tiempo; actualmente se define como la asociación de eosinofilia, con lesión o disfunción orgánica producida por los eosinófilos, al excluir otras posibles etiologías de la lesión.¹ Los órganos afectados incluyen la piel, sistema respiratorio, cardiovascular, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, ojos, tracto gastrointestinal y coagulación.²

El síndrome hipereosinofílico es un desorden poco común, con prevalencia desconocida. Según un estudio que extrajo datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, la prevalencia fue de 0.36-6.3 por 100.000 habitantes.³

La mayoría de los reportes describen citogenética normal. En menos del 1 % de los casos,

la eosinofilia está asociada a casos de LLA, siendo la traslocación (5;14)(q31;q32), la anomalía citogenética más frecuente y que lleva a sobreexpresión de interleucina 3, por medio de la fusión del gen del locus pesado de inmunoglobulina con el gen IL3. Además, forma parte del grupo de leucemias/linfomas linfoblásticos agudos B con anomalías genéticas recurrentes y la fusión de genes IGH:IL3.^{4,5}

El mecanismo exacto de asociación entre la eosinofilia y la leucemia linfoblástica aguda no está completamente descrito, pero puede ser por la presencia de antígenos neoplásicos o agentes exógenos que estimulan las células T, provocando una sobreproducción de factor de crecimiento estimulante de eosinófilos.⁶

El diagnóstico oportuno de la LLA es importante para proporcionar el tratamiento adecuado y eficaz. En estos casos, el obstáculo principal del diagnóstico radica en la presentación clínica, ya que las manifestaciones de la enfermedad no son similares a las presentadas en las leucemias agudas e incluye signos y síntomas causados por infiltración de eosinófilos en los órganos y sistemas.⁷

Las características de pacientes con eosinofilia como manifestación inicial de LLA, está bien descrita en la población pediátrica, en la cual se reporta un predominio en el sexo masculino (55 a 76 %), edad media de presentación de 14 años, ausencia de blastos en sangre periférica y manifestaciones clínicas diversas como fiebre (62 %), síntomas respiratorios inespecíficos (42 %), visceromegalias (31 %), dolor osteoarticular (29 %) y síntomas cardiovasculares (9 %).^{4,7}

Las manifestaciones cardiovasculares asociadas a infiltración eosinofílica están bastante bien descritas y típicamente suelen presentarse en el transcurso de la enfermedad más que como manifestaciones iniciales, pudiendo observar

empeoramiento clínico asociado a progresión leucémica.^{8,9} En este caso, no pudimos demostrar la infiltración cardíaca, sin embargo, todo se orienta a este escenario, considerando la mejoría clínica al alcanzar remisión de la enfermedad.

El pronóstico de pacientes con eosinofilia asociada a LLA es pobre. Se describe una supervivencia media de 7.5 meses, siendo la insuficiencia cardiaca secundaria a infiltración eosinofílica, la principal causa de muerte.¹⁰

Conclusión

La eosinofilia es una manifestación clínica descrita, pero poco frecuente de las LLA de células B. La posibilidad de neoplasias hematológicas asociada a eosinofilia, se debe considerar luego de descartar etiologías autoimmunes e infecciosas. La importancia de esta presentación, se fundamenta en el retraso diagnóstico asociado a las manifestaciones inusuales, y a las implicaciones terapéuticas asociadas al daño miocárdico frecuente al momento de la presentación inicial.

Aspectos éticos

El manuscrito fue desarrollado con previo consentimiento informado firmado voluntariamente por el paciente y los investigadores cuentan con cursos de buenas prácticas clínicas, considerando la Declaración de Helsinki de 1972, de acuerdo con requisitos nacionales y locales panameños.

Fuente de financiación

El manuscrito fue desarrollado con fondos propios de los investigadores.

Conflictos de interés

No reportan conflicto de interés.

Contribución de autoría

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción del borrador, redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Biografía de autores

Abdullah Salehji. Médico residente de Hematología, Especialista en Medicina Interna, Caja de Seguro Social, Servicio de Hematología

Grettalinha González. Médico residente de Medicina Interna, Caja de Seguro Social, Servicio de Medicina Interna.

Siddhartha Tikamdas. Médico Interno, Hospital Irma de Lourdes Tzanetatos, Caja de Seguro Social.

Gustavo Chevasco. Estudiante de Medicina de la Universidad de Panamá.

Mónica Burrows. Estudiante de Medicina de la Universidad de Panamá.

Sara Galego. Estudiante de Medicina de la Universidad de Panamá.

2. Hsieh FH. Hypereosinophilic syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2014;112(6):484-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.03.004>
3. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2010;126(1):179-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.035>
4. Khosravi S, Mousavi-Fatemi K, Ebrahimi P, Barary M, sio TT, Pirzaman AT. B-cell acute lymphoblastic leukemia associated with hypereosinophilia: a case report and brief literature review. SAGE Open Med Case Rep [Internet]. 2024 31;12. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2050313X241229592>
5. Wilson F, Tefferi A. Acute lymphocytic leukemia with eosinophilia: Two case reports and a literature review. Leuk Lymphoma [Internet]. 2005 Jul;46(7):1045-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10428190500085537>
6. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol [Internet]. 2022;97(1):129-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.26352>
7. Ferruzzi V, Santi E, Gurdo G, Arcioni F, Caniglia M, Esposito S. Acute Lymphoblastic Leukemia with Hypereosinophilia in a Child: Case Report and Literature Review. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2018;15(6):1169. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph15061169>
8. Parasole R, Petruzzello F, De Matteo A,

Referencias

1. Klion AD. Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. Hematology [Internet]. 2022(1):47-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000367>

- Maisto G, Castelli L, Errico ME, et al. Hyper-eosinophilia in childhood acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis: report of 2 cases and review of the literature. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2014;40(1):36. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-36>
9. Bejerano-Malta F, Ramírez-Pineda S, Cáceres-Paredes J, et al. Leucemia linfoblástica aguda asociada con eosinofilia en paciente escolar. *Rev Hematol Mex* [Internet] 2017;18(2):85-91. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2017/re172e.pdf>
10. Rezamand A, Ghorashi Z, Nezami N. Eosinophilic presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Am J Case Rep* [Internet]. 2013;14:143-6. Disponible en: <https://doi.org/10.12659/AJCR.883905>



Infantile high-grade glioma with CLIP2-MET fusion mutation: a case report and therapeutic challenges

Glioma infantil de alto grado con mutación de fusión CLIP2-MET: informe de un caso y desafíos terapéuticos

»Jheremy Sebastian Reyes Barreto ¹

ID

»Raul Fernando Vega Alvear ¹

ID

»Juan Sebastian Aguirre Patiño ^{1,2}

ID

»Sofia Catalina Velasco Sandoval ²

ID

»Oscar Eduardo González Figueroedo ²

ID

¹ Cancer and Molecular Medicine Research Group (CAMMO), Bogotá, Colombia.

² Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Recibido el 23 de enero de 2025. Aceptado el 07 de julio de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.745>

Abstract

Introduction: Infantile high-grade gliomas are rare malignancies of the central nervous system (CNS) in children. Despite advancements, significant challenges remain in their treatment. A better understanding of their molecular biology may provide new therapeutic options. **Clinical case:** We report the case of a 30-month-old female diagnosed with an infantile high-grade glioma. Following urgent surgical resection, molecular analysis via a fusion panel identified a CLIP2-MET fusion mutation. This finding suggested potential treatment with crizotinib, a targeted therapy. However, several barriers delayed treatment initiation, including the lack of approval for crizotinib use in CNS tumors in Colombia and concerns about interactions with anticonvulsant therapy. Despite a brief period of clinical stability after initiating treatment, the patient unfortunately succumbed to the disease. **Conclusion:** Infantile high-grade gliomas pose significant therapeutic challenges, but identifying specific gene fusions, such as CLIP2-MET, may open new avenues for targeted therapy. This case underscores the need for regulatory adaptations to facilitate access to promising treatments when evidence supports their potential efficacy. To our knowledge, this is the first case in Colombia where

* Autor para correspondencia: Jheremy Reyes. Cancer and Molecular Medicine Research Group (CAMMO).

Correo electrónico: js.reyesb@uniandes.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.745>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

an infantile glioma was treated with crizotinib, highlighting both the promise and the challenges of precision medicine in pediatric oncology.

Keywords: glioma; gene fusion; molecular targeted therapy; receptor protein-tyrosine kinases.

Resumen

Introducción: Los gliomas infantiles de alto grado son malignidades poco frecuentes del sistema nervioso central (SNC) en niños. A pesar de los avances, el tratamiento de estos tumores aún enfrenta importantes desafíos. Una mejor comprensión de su biología molecular puede ofrecer nuevas opciones terapéuticas. **Caso clínico:** Presentamos el caso de una paciente de 30 meses diagnosticada con un glioma infantil de alto grado. Tras una resección quirúrgica urgente, un panel de fusión reveló una mutación de fusión CLIP2-MET, lo que sugirió un tratamiento con crizotinib. Sin embargo, surgieron varios obstáculos antes de iniciar la terapia dirigida, como la falta de aprobación de crizotinib para tumores del SNC en Colombia y el riesgo de interacción con la terapia anticonvulsiva. A pesar de lograr una breve estabilidad clínica tras el inicio del tratamiento, la paciente tuvo un desenlace fatal. **Conclusión:** Los gliomas infantiles de alto grado representan un desafío terapéutico significativo, pero la identificación de fusiones genéticas específicas, como CLIP2-MET, puede abrir nuevas oportunidades para terapias dirigidas. Este caso destaca la necesidad de adaptar las regulaciones para facilitar el acceso a tratamientos prometedores cuando existe evidencia de su eficacia potencial. Hasta donde sabemos, este es el primer caso en Colombia en que un glioma infantil fue tratado con crizotinib, lo que resalta tanto el potencial como las dificultades de la medicina de precisión en oncología pediátrica.

Palabras clave: glioma; fusión génica; terapia molecular dirigida; proteínas tirosina quinasas receptoras.

proliferation through aberrant signaling in the MAPK and PI3K/AKT pathways.^{4,5} This mutation results in continuous tyrosine kinase activity, driving oncogenesis and making MET a promising target for therapeutic intervention.

Introduction

Infantile high-grade gliomas (iHGGs) are rare and aggressive central nervous system (CNS) tumors in children under three years of age, characterized by rapid progression and limited treatment options.¹⁻³ Despite significant strides in understanding their molecular biology, these tumors remain challenging due to their genetic heterogeneity. One emerging target in iHGGs is the CLIP2-MET fusion mutation, a genetic alteration that leads to constitutive activation of the MET pathway, promoting tumor growth and

Current treatment strategies for iHGGs typically include a combination of surgical resection, radiation therapy, and chemotherapy.¹ However, these approaches often yield limited success due to the tumor's intrinsic resistance and the vulnerability of the pediatric brain. Targeted therapies, particularly tyrosine kinase inhibitors (TKIs), have shown potential in addressing specific genetic mutations such as CLIP2-MET fusions. Crizotinib, a dual ALK and MET inhibitor, works by selectively binding to the ATP-binding site of the MET receptor, inhibiting its phosphorylation and subsequent downstream signaling.

This inhibition can reduce tumor cell proliferation and promote apoptosis in tumors with MET gene alterations.⁶⁻⁸

In this case report, we present a 30-month-old female patient with an iHGG harboring a CLIP2-MET fusion mutation. The therapeutic approach included off-label use of crizotinib, highlighting the potential of precision medicine. However, challenges such as drug approval barriers and pharmacological interactions with anticonvulsants complicated the treatment process. This case underscores the importance of expanding access to targeted therapies and optimizing regulatory pathways to improve outcomes for patients with rare pediatric brain tumors.

A 30-month-old female with a history of neonatal cerebral venous sinus thrombosis and right hemispheric chronic subdural hematoma—likely related to maternal SARS-CoV-2 infection—was previously treated with a nine-week course of enoxaparin, resulting in complete resolution of thrombosis.

At 14 months of age, she presented with focal seizures affecting the left side. Brain MRI revealed an extra-axial hemorrhagic collection in the right temporo-parietal region and stable septate arachnoid cysts, with persistent midline shift—sequelae of the prior hematoma. Seizures were controlled with levetiracetam and oxcarbazepine.

One month later, she returned with vomiting, irritability, fatigue, and diarrhea. A new MRI revealed a rapidly growing, infiltrative, hetero-

Clinical case

geneous mass with solid and cystic components in the right frontotemporal region, causing uncal and subfalcine herniation (Figure 1A-C). This prompted urgent surgical resection.

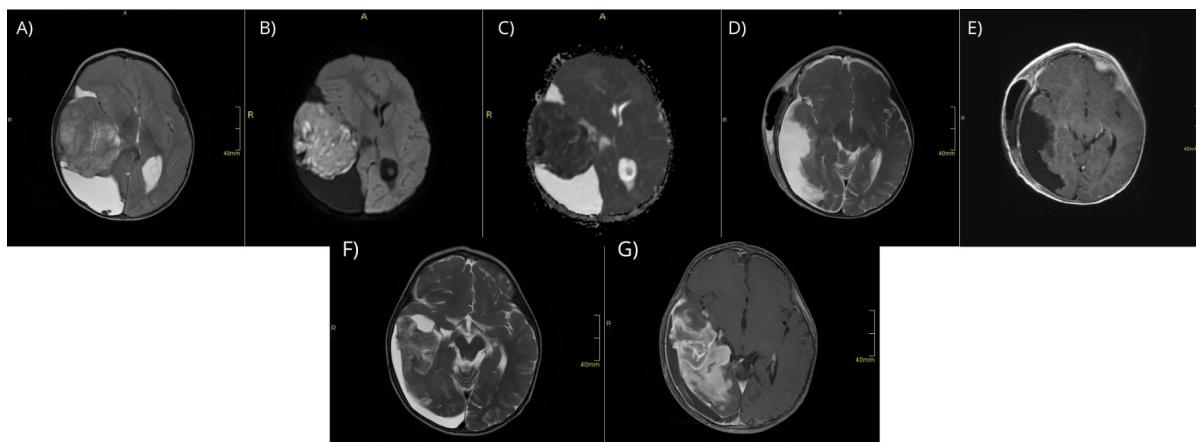


Figure 1.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in sequences with T2-weighted information (A, D, F), DWI (B), ADC (C), and T1 with contrast (E and G).

Note: The initial exophytic right frontotemporal lesion is observed, lacking a cleavage plane with the adjacent brain parenchyma (A), showing diffusion restriction (B and C). Contrast-enhanced

images were not available in the initial study. In the post-surgical study, adequate resection of the lesion is demonstrated, with the surgical cavity showing no abnormal enhancement after contrast administration (E). During follow-up, disease progression is noted with the appearance of lesions in the right frontal, temporal, parietal, and occipital regions, showing heterogeneous high signal (F) and heterogeneous enhancement. Frontal involvement is not demonstrated in the image.

Intraoperatively, a large temporo-parieto-occipital mass with cystic changes, neovascularization, and necrosis was identified. Cryosection suggested glial origin. Resection was completed uneventfully. Postoperative imaging confirmed complete resection (Figure 1D-E), and CSF cytology and a CNS tumor fusion panel were obtained.

Histopathology confirmed a WHO grade 4 infantile high-grade glioma. The patient was started on the Baby POG (POG923) protocol while awaiting molecular results. A second pathological review was performed at Children's National Hospital, and methylation profiling was conducted at the NIH. Valproic acid was added to the chemotherapy regimen for its potential sensitizing effect.

Initial molecular results showed low microsatellite instability, a tumor mutational burden of 1.08 mutations/Mb, and no actionable mutations. Two months later, follow-up imaging revealed multifocal recurrence (Figure 1F-G). Due to tumor distribution, bleeding risk, and potential neurological injury, re-resection was not feasible, and palliative care was initiated.

Subsequent NIH profiling identified a CLIP2-MET gene fusion. Crizotinib—a dual ALK and MET inhibitor with activity in MET fusion tumors—was proposed. However, it is not approved for CNS tumors in Colombia. Off-label access was pursued, alongside lacosamide for refractory epilepsy, which also required special authoriza-

tion due to age restrictions.

After adjusting anticonvulsant therapy, crizotinib was initiated at 30 mg/kg/day in two divided doses. Clinical improvement followed, with resolution of seizures and decreased irritability.

Unfortunately, six weeks later, the patient presented with signs of intracranial hypertension. Imaging showed extensive tumor progression, leading to rapid clinical decline and death.

Discussion

Infantile brain tumors represent less than 10% of all pediatric central nervous system tumors, with iHGGs being an exceptionally rare and aggressive subgroup.⁴ Despite global improvements in pediatric cancer outcomes, infants diagnosed with iHGGs continue to experience high early mortality, largely due to the tumor's rapid progression, limited therapeutic options, and the challenges posed by the immature central nervous system.^{4,5}

Unlike adult gliomas, iHGGs frequently harbor gene fusions as primary oncogenic drivers, with the mesenchymal-epithelial transition (MET) gene being recurrently involved.^{5,6} MET fusions activate downstream signaling pathways such as MAPK and PI3K/AKT, promoting proliferation, survival, and resistance to apoptosis.³ A large-scale analysis of over 75,000 cancer patients found MET fusions in 0.15% of gliomas,⁷ while another study of 118 pediatric patients identified MET-related tyrosine kinase receptor anomalies as key alterations in a subset of iHGGs.⁷

The MET gene encodes c-Met, a receptor tyrosine kinase that plays a pivotal role in tumorigenesis. When fused with partners such as

PTPRZ1, TFG, or CLIP2, the resulting chimeric proteins exhibit constitutive kinase activity.^{3, 6} CLIP2, specifically, encodes a cytoplasmic linker protein involved in microtubule dynamics and vesicular trafficking⁸. In CLIP2-MET fusions, loss of the autoregulatory domain leads to persistent activation of the MET pathway.^{2, 3, 9, 10} thereby establishing a rational target for TKIs.

While rare, CLIP2-MET fusions are clinically actionable. Preclinical studies and limited clinical data suggest sensitivity to TKIs such as crizotinib, ceritinib, capmatinib, tepotinib, and newer-generation inhibitors like lorlatinib and ensatinib, which exhibit better CNS penetration.^{7, 11, 12} Crizotinib, in particular, inhibits both ALK and MET by blocking their ATP-binding sites and has shown promise in pediatric patients with MET-driven tumors.¹³

To our knowledge, this is the first reported case in Colombia of a pediatric glioma harboring a CLIP2-MET fusion treated with crizotinib. Although the patient experienced brief seizure control and clinical stabilization, rapid tumor progression followed. This mirrors a similar case of an 8-year-old with a PTPRZ1-MET fusion-positive cerebellar glioblastoma who initially responded to crizotinib but later developed resistant disease, ultimately leading to death.⁵

Such outcomes underscore the intratumor heterogeneity of iHGGs, a key factor contributing to resistance and therapeutic failure.¹⁴ The evolving nature of fusion-positive gliomas demands combination approaches and real-time molecular monitoring to anticipate resistance mechanisms. Despite the availability of molecular diagnostics, treatment success also depends on timely access to therapy.

Our experience highlights important regulatory barriers. In Colombia, crizotinib is approved

only for adult lung cancer, necessitating off-label authorization for pediatric CNS use. Similarly, lacosamide, required to manage the patient's refractory epilepsy, lacks approval for children under four years of age. These bureaucratic delays postponed treatment initiation and reflect systemic challenges in low- and middle-income countries. There is an urgent need to establish more agile regulatory frameworks that enable rapid, evidence-informed access to promising therapies for rare pediatric malignancies.

Conclusion

Infantile high-grade gliomas with CLIP2-MET fusion are extremely rare but potentially actionable tumors. This case highlights the value of early molecular profiling to identify candidates for targeted therapy, such as crizotinib. However, the rapid disease progression despite treatment reflects the intrinsic heterogeneity and resistance mechanisms of iHGGs. Additionally, the delays caused by regulatory barriers underscore the urgent need for more flexible approval pathways for off-label use in pediatric oncology. Enhancing timely access to personalized treatments is critical to improving outcomes in children with rare and aggressive CNS tumors.

Abbreviation list

CNS – Central Nervous System

ED – Emergency Department

EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor

iHGG – Infantile High-Grade Glioma

INVIMA – Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Colombia's National Institute for Food and Drug Surveillance)

MRI – Magnetic Resonance Imaging

MET – Mesenchymal-Epithelial Transition Factor

NIH – National Institutes of Health

POG923 – Pediatric Oncology Group Protocol 923 (Baby POG)

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

TKI – Tyrosine Kinase Inhibitor

WHO – World Health Organization

Consent for publication

Obtained

Ethics Approval and Consent to participate

This study was conducted in accordance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki and relevant national and international regulations for research involving human subjects. The Cancer and Molecular Medicine Research Group (CAMMO) Ethics Committee reviewed and approved this case report. Written informed consent was obtained from the patient's legal guardians for the collection and publication of medical data, including the use of anonymized clinical images. All efforts were made to ensure patient confidentiality, and no identifiable information is disclosed in the manuscript. This report was prepared with

the highest ethical standards to contribute to the understanding and management of infantile high-grade gliomas.

Conflicts of interest

All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Competing Interest

The authors declare that they have no competing interests.

Funding Sources

This study was not supported by any sponsor or funder.

Author's Contributions

Contributors played a substantial role in conception, design, acquisition, analysis, interpretation, writing, and critical review of the manuscript. All authors approved the final content and accepted responsibility for its accuracy and integrity.

Author's Bio

Jheremy Reyes Barreto. Medicina, Universidad

de Los Andes, Colombia

Raúl Fernando Vega. Medicina, Universidad del Norte.

Juan Sebastián Aguirre. Médico general, maestrante en teología de la Biblia.

Sofía Catalina Velasco. Médica Radióloga.

Oscar Eduardo González. Hematólogo y Oncólogo Pediatra

References

1. Jones DTW, Bandopadhyay P, Jabado N. The power of human cancer genetics as revealed by low-grade gliomas. *Annu Rev Genet [Internet]*. 2019;53(1):483–503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-genet-120417-031642>
2. Roosen M, Odé Z, Bunt J, Kool M. The oncogenic fusion landscape in pediatric CNS neoplasms. *Acta Neuropathol [Internet]*. 2022;143(4):427–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-022-02405-8>
3. Xu T, Wang H, Huang X, Li W, Huang Q, Yan Y, et al. Gene fusion in malignant glioma: An emerging target for next-generation personalized treatment. *Transl Oncol [Internet]*. 2018;11(3):609–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2018.02.020>
4. Green AL, Furutani E, Ribeiro KB, Rodriguez Galindo C. Death within 1 month of diagnosis in childhood cancer: An analysis of risk factors and scope of the problem. *J Clin Oncol [Internet]*. 2017;35(12):1320–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.70.3249>
5. Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, Zapotocky M, Lassaletta A, Li C, et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun [Internet]*. 2019;10(1):4343. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-12187-5>
6. Ceglie G, Vinci M, Carai A, Rossi S, Colafati GS, Cacchione A, et al. Infantile/congenital high-grade gliomas: Molecular features and therapeutic perspectives. *Diagnostics (Basel) [Internet]*. 2020;10(9):648. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics10090648>
7. Sun D, Xing X, Wang Y, Hou H. MET fusions are targetable genomic variants in the treatment of advanced malignancies. *Cell Commun Signal [Internet]*. 2024;22(1):20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12964-023-01454-0>
8. Hess J, Thomas G, Braselmann H, Bauer V, Bogdanova T, Wienberg J, et al. Gain of chromosome band 7q11 in papillary thyroid carcinomas of young patients is associated with exposure to low-dose irradiation. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]*. 2011;108(23):9595–600. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1017137108>
9. Chowdhury T, Lee Y, Kim S, Yu HJ, Ji SY, Bae JM, et al. A glioneuronal tumor with CLIP2-MET fusion. *NPJ Genom Med [Internet]*. 2020;5(1):24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41525-020-0131-6>
10. Chapman N, Greenwald J, Suddock J, Xu D, Markowitz A, Humphrey M, et al. Clinical, pathologic, and genomic characteristics of two pediatric glioneuronal tumors with a CLIP2::MET fusion. *Acta Neuropathol Commun [Internet]*. 2024;12(1):63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40478-024-0244-0>

01776-1

11. Clarke M, Mackay A, Ismer B, Pickles JC, Tate-vossian RG, Newman S, et al. Infant high-grade gliomas comprise multiple subgroups characterized by novel targetable gene fusions and favorable outcomes. *Cancer Discov [Internet]*. 2020;10(7):942–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1030>
12. Mossé YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, Laliberte J, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol [Internet]*. 2013;14(6):472–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70095-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70095-0)
13. Sahu A, Prabhash K, Noronha V, Joshi



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

CASO CLÍNICO

Enfermedad de Rosai Dorfman con compromiso ganglionar y óseo múltiple: reporte de caso

Rosai Dorfman disease with nodal and multiple bone involvement: case report.

- » Diana Carolina de la Hoz Diaz Granados¹
» Wilmer Aponte Barrios^{1,2}
» María Alejandra Pérez Huelgas¹
» Nelson Hernando Aponte Barrios²
» Germán Camacho Moreno²



¹ Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

² Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia HOMI, Bogotá, Colombia.

Recibido el 27 de enero de 2025. Aceptado el 25 de septiembre de 2025.

<https://doi.org/10.51643/22562915.732>

Resumen

Introducción: la enfermedad de Rosai Dorfman es una histiocitosis sinusal infrecuente, caracterizada por infiltración masiva de histiocitos en ganglios y sitios extranodales. Clínicamente suele manifestarse con linfadenopatías masivas, fiebre, VSG elevada e hipergamaglobulinemia, y su tratamiento puede ser conservador o incluir corticoides, antimetabolitos o cirugía en casos específicos. **Objetivo:** presentar un caso de enfermedad de Rosai Dorfman con afectación ganglionar y ósea múltiple en una paciente pediátrica. Este caso presenta los desafíos diagnósticos iniciales, subrayando el papel crucial del médico no especialista, responsable de la evaluación inicial y la referencia adecuada del paciente hacia el diagnóstico y manejo especializado. **Caso clínico:** paciente femenina de 7 años con adenopatías cervicales e inguinales bilaterales, fiebre intermitente, diaforesis nocturna y dolor en miembros inferiores. Las radiografías reportan múltiples lesiones líticas poliostóticas en pelvis y esqueleto apendicular. Los diagnósticos diferenciales incluyeron histiocitosis de células de Langerhans, histoplasmosis diseminada y linfoma de Hodgkin. La biopsia de una lesión en cúbito izquierdo confirmó la enfermedad de Rosai Dorfman. **Conclusiones:** la presentación inespecífica de esta enfermedad y la similitud con otras patologías subrayan la importancia de un abordaje interdisciplinario y un diagnóstico diferencial amplio. Reconocer sus características facilita un diagnóstico adecuado y un tratamiento oportuno.

* Autor para correspondencia: Diana Carolina de la Hoz, MD, Pediatra. Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia.

Correo electrónico: dcdeg@unal.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.732>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras clave: histiocitosis sinusal; enfermedad de Rosai Dorfman; histiocitosis de células no Langherhans; emperipolesis.

Abstract

Introduction: Rosai-Dorfman disease is a rare form of sinus histiocytosis, characterized by massive infiltration of histiocytes in lymph nodes and extranodal sites. Clinically, it usually presents with massive lymphadenopathy, fever, elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR), and hypergammaglobulinemia. Treatment may be conservative or include corticosteroids, antimetabolites, or surgery in specific cases. **Objective:** To present a case of Rosai-Dorfman disease with multiple lymph node and bone involvement in a pediatric patient, highlighting that the primary care physician often plays a key role in evaluating the initial clinical syndrome and referring the patient for specialized diagnosis and management. **Clinical Case:** A 7-year-old female patient presented with bilateral cervical and inguinal adenopathy, intermittent fever, night sweats, and leg pain. Radiographs reported multiple polyostotic lytic lesions in the pelvis and appendicular skeleton. Differential diagnoses included Langerhans cell histiocytosis, disseminated histoplasmosis, and Hodgkin lymphoma. Biopsy of a lesion in the left ulna confirmed the diagnosis of Rosai-Dorfman disease. **Conclusions:** The nonspecific presentation of this disease and its similarities to other conditions underscore the importance of an interdisciplinary approach and a broad differential diagnosis. Recognizing its features aids in achieving an accurate diagnosis and appropriate treatment.

Key words: histiocytosis, sinus; Rosai-Dorfman disease; histiocytosis, non-langerhans-cell; emperipolesis.

Introducción

La enfermedad de Rosai Dorfman (ERD) es una patología de presentación infrecuente, con una prevalencia de 1:200.000 y una incidencia aproximada de 100 casos por año en los Estados Unidos. Se considera una patología benigna con un espectro de síntomas que pueden ser similares a otras entidades como neoplasias hematológicas, enfermedad de Edheim-Chester, tuberculosis ganglionar, histoplasmosis diseminada, infección por VIH o virus de Epstein-Barr, sarcoidosis, entre otras. Quienes la padecen pueden presentar adenopatías predominantemente de la región cervical, asociadas a fiebre, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada e hipergamaglobulinemia, compromiso extranodal en piel, huesos, tejidos blandos,

sistema respiratorio, sistema genitourinario y sistema nervioso central.^{1,2,3} Tener conocimiento sobre esta entidad y sus diagnósticos diferenciales, permite dirigir las acciones de diagnóstico frente a casos de pacientes con adenopatías asociadas a síntomas constitucionales de curso lento y subclínico, con o sin compromiso extraganglionar. El objetivo es esclarecer el diagnóstico de manera oportuna y evitar la exposición del paciente a tratamientos no apropiados o retrasos en el manejo definitivo, que contribuyan a resultados adversos en el pronóstico, debido a que en algunas situaciones, aunque escasas, la ERD se puede encontrar asociada a malignidad, trastornos autoinmunes y letalidad.³

El objetivo de este reporte de caso es describir un paciente con ERD que debuta con compro-

miso óseo múltiple y ganglionar, así como abordar y discutir los diagnósticos diferenciales.

Caso clínico

Paciente femenina de 7 años con cuadro clínico de seis meses de evolución, que inicia con aparición de adenopatía cervical izquierda con aumento de tamaño gradual, que posteriormente progresó a adenopatías múltiples cervicales bilaterales y en región inguinal; asociadas a fiebre intermitente no cuantificada, diaforesis nocturna y dolor en miembros inferiores que compromete región plantar bilateral. Tuvo hospitalización extrainstitucional dos meses previo a remisión a nuestra institución, en la que se realiza tomografía computada (TAC) de cuello con contraste que reporta: estación ganglionar V del lado izquierdo con adenomegalia de 17x14 mm y del lado derecho de 19x15 mm; estructuras ganglionares en rango adenomegálico 18x12 mm con extensión al mediastino. Realizan biopsia gangliocervical con reporte negativo para malignidad, y citomegalovirus (CMV) IgM positivo, con carga viral para CMV negativa. En el seguimiento ambulatorio toman radiografías de miembros que reportan: lesiones líticas en tibia distal, peroneo, astrágalo y calcáneo izquierdo; imágenes líticas metafisiarias femorales bilaterales más evidentes del lado izquierdo y supracondilar del mismo lado; imagen lítica en la unión del tercio medio con el tercio distal de la tibia izquierda; imagen lítica en el tercio distal del cúbito derecho y primer metacarpiano, como también en los tercios distales de cúbito y radio izquierdos. La paciente persiste con linfadenomegalias cervicales, inguinales

e incluso axilares, asociadas a fiebre y artralgias. Es valorada por pediatría general quien indicó realización de hemograma en el que se evidencia leucocitosis y trombocitosis; extendido de sangre periférica, función renal, sodio, lactato deshidrogenasa (LDH), ácido úrico y fibrinógeno normales. Ante persistencia de la sintomatología, sin identificación de etiología se remite a consulta externa de oncohematología en centro pediátrico de referencia. Se documenta al examen físico peso 20 Kg y talla 123 cm, IMC 13.2 kg/m² (percentil <5); adenomegalia en ángulo submaxilar derecho de aproximadamente 2x2 cm, blanda móvil, no dolorosa, adenopatía de características similares occipital izquierda de 2x2 cm; adenopatía supraclavicular derecha 0.5x0.5 cm, y adenopatías axilares derechas entre 1 y 1.5 cm de diámetro no dolorosas. A nivel inguinal izquierdo adenopatía móvil no dolorosa de 1.5x1.5 cm no adherida a planos profundos. A nivel lumbar lesión redondeada de consistencia gomosa, móvil de 0.5x0.5 cm. En extremidades, adenopatía epitroclear derecha y en fosa poplítea derecha de menos de 0.5 cm; en tercio superior y cara anterior de pierna izquierda lesión redondeada de consistencia gomosa dolorosa de 0.5 x 0.5 cm. Sin otras alteraciones en el examen físico.

Se solicitan paraclínicos los cuales se resumen en la Tabla 1. Se evidencia en el hemograma leucocitosis leve, trombocitosis, elevación de la VSG y de proteína C reactiva (PCR). Se descartó infección por *Toxoplasma gondii*, virus de Epstein Barr, sífilis y VIH; por hallazgo de IgM positiva para CMV se solicitó carga viral que descartó infección activa, similar a hospitalización previa. Inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM e IgE elevadas.

Tabla 1.

Resumen de paraclínicos realizados.

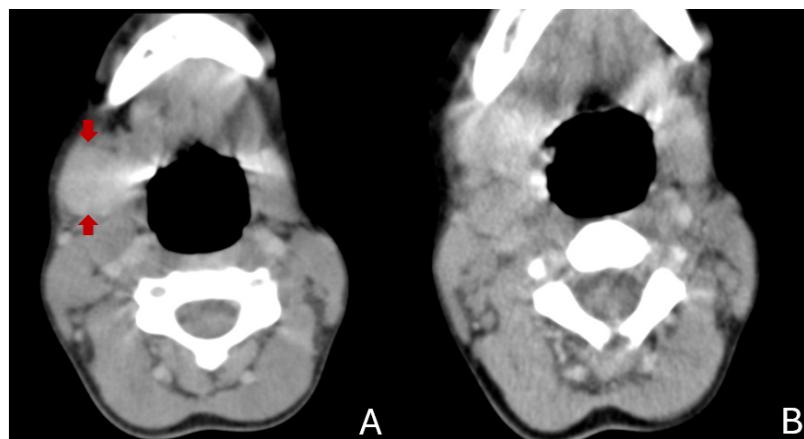
Paraclínico	Valor (Valor de referencia)	Interpretación.
Hemograma	Leucocitos 14.470, N 57 %, L 35 %, Hb 13.2 g/dl, Hto 37.5 %, plaquetas 871.000	Leucocitosis leve, trombocitosis
Frotis de sangre periférica	Glóbulos rojos normales, leucocitos aumentados, plaquetas aumentadas	Normal
Proteína C reactiva (PCR)	39.3 mg/dl (0-5 mg/dl)	Elevada
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	120 mm/h	Elevada
Ig G e Ig M contra virus de Epstein Barr (VEB)	Ig G 0.2 UI/ml (<1.1 UI/ml) Ig M 0.1 UI/ml (<0.9 UI/ml)	No reactivo
Ig G e Ig M contra Toxoplasma gondii	IgG 0.13 UI/ml (<1 UI/ml) IgM 0.26 UI/ml (<1 UI/ml)	No reactivo
Serología RPR	No reactiva	No reactiva
Tuberculina (PPD)	0 milímetros	No reactiva
Ig G e Ig M contra citomegalovirus (CMV)	Ig G 49 UI/ml (<9 UI/ml) Ig M 1.48 UI/ml (<1 UI/ml)	Reactivo
Carga viral para CMV	No detectable	Negativo
ELISA para VIH 1 y 2	Negativo	Negativo
Inmunoglobulina A	429 mg/dl (30-240 mg/dl)	Elevada
Inmunoglobulina G	1380 mg/dl (610-1300 mg/dl)	Elevada
Inmunoglobulina M	202 mg/dl (20-134 mg/dl)	Elevada
Inmunoglobulina E	144 UI/ml (<80 UI/ml)	Elevada

La ecografía de abdomen evidencia ganglios en mesenterio de aspecto reactivo menores de 5 mm; radiografía de tórax normal. Se consideran como primeras opciones diagnósticas: linfoma de Hodgkin vs. histiocitosis de células de Langerhans, por lo que se sugiere realizar estudios de extensión como toma de nueva biopsia de ganglio cervical, óseas y de médula ósea e imágenes de extensión. La ecografía de tejidos blandos en extremidades inferiores muestra imágenes hipoecoicas, redondeadas que pueden corresponder a compromiso infiltrativo. Tomografía de tórax con adenomegalia subcarinal. El reporte de la biopsia de ganglio sugiere infiltración por *Histoplasma capsulatum*, por lo

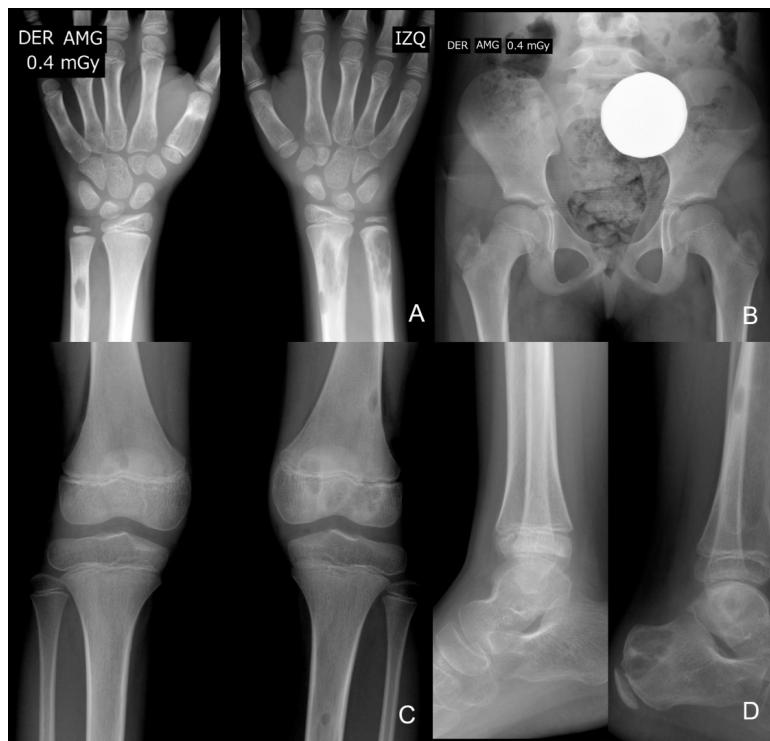
que se inicia manejo antifúngico; sin embargo, dicho diagnóstico no explica las lesiones óseas, por lo que se realiza gammagrafía ósea que evidencia focos de captación anormal en el maxilar superior derecho y en la base del cráneo, coincidentes con la región esfenoidal. Ante estos hallazgos se decide realizar secuestrectomía de cúbito izquierdo con anticuerpos para *Histoplasma capsulatum* negativos, y la biopsia ósea muestra ausencia de microorganismos y proliferación histiocítica altamente sugestiva de enfermedad ERD, confirmada por inmuno-histoquímica. Se suspende manejo antifúngico, se decide inicio de prednisolona.

Figura 1.

Tomografía computarizada de cuello con medio de contraste en A. Adenomegalia submandibular derecha de 30x26 mm (señalado con flechas rojas). B. Conglomerado ganglionar en cadena yugular interna derecha superior.

**Figura 2.**

Múltiples lesiones líticas poliostóticas en pelvis y esqueleto apendicular, de bordes bien definidos, algunas septadas, zona de transición estrecha, sin reacción perióstica, ni masa de tejidos blandos asociada. A. En cúbito, primer metacarpiano derechos, cúbito y radio izquierdos. B. En hueso ilíaco izquierdo. C. En ambas rótulas metáfisis, epífisis femoral izquierda y diáfisis tibial izquierda. D. En calcáneo y cuboides derechos y tibia, peroné, astrágalo y calcáneo izquierdos.



Se hace seguimiento ambulatorio a la paciente y a los seis meses posterior al inicio del tratamiento se encuentra eutrófica sin síntomas constitucionales, sin adenopatías y con persistencia de dolor con la marcha. Presenta disminución en el tamaño de lesiones en la pierna izquierda clínica y radiológicamente. En total completó cinco meses de tratamiento con esteroide y se deja en seguimiento.

Discusión

La ERD descrita por primera vez en 1969,^{1,2} es una forma rara de histiocitosis sinusal caracterizada histológicamente por la presencia de emperipolesis, que es un fenómeno de fagocitosis de linfocitos intactos, células plasmáticas, eritrocitos y neutrófilos que se constituye en el sello característico de esta enfermedad. Ocurre típicamente en las primeras dos décadas de la vida^{3,4,5,6} y más del 80 % de los casos ocurre en menores de 20 años; predomina en varones con una relación 1.4:1 (hombres:mujeres).⁷ La etiología es desconocida, aunque se ha postulado alguna relación con procesos autoinmunes e infecciones por virus de la familia de herpesviridae y virus de inmunodeficiencia humana.⁸ Se han descrito, especialmente en ERD de presentación familiar, mutaciones de línea germinal en SCL29A3, lo cual se relaciona con un amplio espectro de enfermedades que contempla aquellas incluidas en el síndrome de histiocitosis más linfadenopatía. Otras mutaciones como la del gen FAS TNFRSF, también han sido descritas; cabe resaltar que el estudio genético se reserva para casos de refractariedad, asociación sindromática o antecedentes familiares relacionados, y en nuestro medio es difícil el acceso al mismo. Esta enfermedad puede coexistir con trastornos inmunológicos en el 10 % de los casos. Se ha evidenciado además un aumento de células plasmáticas IgG4 positivas, por lo cual se recomienda evaluar la proporción de IgG4/IgG en estos pacientes, así como

valorar en la historia clínica otros aspectos relacionados con autoinmunidad.⁹

A pesar de ser reconocida como una enfermedad de curso benigno y autolimitado, se ha asociado a la presentación de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin que puede preceder o ser posterior a la ERD e incluso presentarse en el mismo ganglio. igualmente, la ERD se ha descrito posterior a síndrome mielodisplásico o a un trasplante de médula ósea para tratamiento de una leucemia aguda, de ahí que, pese a la remisión de los síntomas, los pacientes deban continuar controles médicos y paracéntricos regulares.

Siguiendo la clasificación actual de las histiocitosis propuesta en 2016, la ERD se ubica en el grupo R, caracterizado principalmente por la presencia de linfadenopatías cervicales bilaterales no dolorosas, con frecuencia asociadas a síntomas B. Este grupo se subdivide en formas familiares y formas esporádicas, siendo estas últimas las que corresponden a la presentación clásica, las variantes asociadas a neoplasias o enfermedades autoinmunes, las no clasificadas y aquellas con compromiso extranodal.⁹

La forma extraganglionar corresponde al 25-40% de los casos y afecta, con más frecuencia, las regiones de la cabeza y el cuello (22 %). Es más común en pacientes con inmunodeficiencias; estos tienen peor pronóstico que aquellos con enfermedad ganglionar.⁴ En ellos hay compromiso de piel en el 10 % de los casos, con nódulos, placas o pápulas de crecimiento lento indoloras. También se puede ver afectado el sistema nervioso central con lesiones oftalmológicas espinales o intracraneales, algunas de las cuales pueden ser de rápida progresión y alta letalidad, pero con curso favorable si son intervenidas quirúrgicamente de forma oportuna. Las manifestaciones en cabeza y cuello pueden presentarse como nódulos que comprometen la cavidad nasal y senos paranasales en el 11 % de los pacientes, produciendo

sangrado, obstrucción nasal y asimetría facial. Algunas manifestaciones intratorácicas en el 2 % de los casos, pueden incluir compromiso traqueobronquial, enfermedad pulmonar intersticial, entre otras, con resultados sugestivos de patrón obstructivo en los test de función pulmonar. Los riñones son afectados en el 4 % de los casos, produciendo síntomas de hematuria, hipercalcemia o síndrome nefrótico; estos pacientes suelen tener pobre pronóstico con una mortalidad del 40 %.

Las presentaciones gastrointestinales son raras y se presentan en menos del 1 %, producen una amplia miscelánea de síntomas y en una serie de pacientes se reportó una mortalidad del 20 %. Algunas manifestaciones hematológicas incluyen leucocitosis y VSG elevada como es el caso de nuestra paciente, quien presentó estos hallazgos de forma persistente; también se ha descrito anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia, eosinofilia e hipergamma-globulinemia.^{1-5,7,8}

El compromiso óseo con enfermedad ganglionar ocurre raramente en menos del 8 % de los pacientes y las lesiones radiográficas óseas a menudo son hallazgos incidentales y es aún menos frecuente en población pediátrica, por lo que este caso que combina adenopatías y compromiso óseo multifocal es una entidad excepcionalmente reportada.²

La presentación ósea de la enfermedad puede ser el resultado de la extensión de las lesiones de los tejidos blandos o puede ocurrir de forma aislada. Se ha descrito en casi todos los tipos de huesos; sin embargo, las lesiones en huesos largos, cráneo y columna vertebral son las más comunes y se pueden observar lesiones múltiples en un solo hueso o varias lesiones en múltiples huesos.^{6,8,10}

El diagnóstico diferencial se establece con histiocitosis de células de Langerhans, granuloma,

hiperplasia sinusal, tumor de células granulares, enfermedad de Erdheim-Chester, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis y enfermedades infecciosas causantes de granulomas. Desde el punto de vista histológico se sabe que las lesiones extraganglionares suelen ser más fibróticas, muestran menos histiocitos característicos y exhiben menos emperipolesis. Junto con los histiocitos, pueden estar presentes infiltrados linfocíticos,⁸ por lo cual la biopsia es fundamental para establecer el diagnóstico de precisión.

La histopatología es bastante característica con senos ganglionares dilatados, infiltrados polimorfos compuestos de histiocitos, células mononucleares de pequeño tamaño, linfocitos policlonales y células plasmáticas. Los histiocitos son grandes y espumosos con abundante citoplasma granular o vacuulado, los linfocitos intrasinusoidales son de predominio células T. Otra característica de gran importancia diagnóstica son los linfocitos intactos viables atrapados dentro del citoplasma de los histiocitos (emperipolesis); ocasionalmente también se encuentran células plasmáticas, neutrófilos y eritrocitos dentro de estos histiocitos, pero generalmente en sitios extranodales.⁶

En la inmunohistoquímica los histiocitos reaccionan positivamente con la proteína S100, CD68, CD163, catepsina D y catepsina E, pero son negativos al CD1a, langerina y al HLA DR.^{3,5,6} La mayoría de los pacientes puede alcanzar remisión espontánea después de un curso clínico prolongado de la enfermedad; sin embargo, han sido reportadas recurrencias e incluso la muerte en algunos casos con compromiso de órganos vitales. La prednisolona 2 mg/kg puede darse cuando hay complicaciones que amenazan la vida, la 6-mercaptopurina 50 mg/m²/día más metotrexate 20 mg/m²/semana, también han sido utilizados con evidencia de respuesta en casos de compromiso del sistema nervioso central, lesiones multifocales en piel y como tratamiento de mantenimiento poste-

rior a cirugía o tratamiento con corticoides. Igualmente se ha utilizado el alfa interferón en algunos casos.^{3,5,6} La cirugía para reducción del tamaño del tumor ha sido utilizada dependiendo de los síntomas del paciente, remitiéndose generalmente a lesiones grandes, con compromiso obstructivo, compresión o que causan lesión terminal de algún órgano, así como las lesiones solitarias intracraneales y lesiones en piel; esta última presentación es de las primeras opciones a considerar como parte del tratamiento. La radioterapia tiene limitada eficacia y se considera efectiva en casos de refractariedad en lesiones de tejidos blandos y enfermedad ósea orbital con compromiso visual; igualmente, se ha utilizado cuando hay recidiva luego de manejo quirúrgico o cuando la cirugía u otros tratamientos están contraindicados.⁶

El caso presentado aborda una enfermedad rara, que usualmente no está dentro de las consideraciones diagnósticas iniciales en un niño con adenopatías. El recorrido diagnóstico de la ERD requiere un manejo interdisciplinario, en el cual se deben excluir trastornos malignos primarios, así como compromiso infeccioso y autoinmune. En este caso, se planteó el diagnóstico inicial de infección por *Histoplasma capsulatum*, para lo cual se inició manejo dirigido; no obstante, al no explicar este hallazgo en el cuadro clínico completo, se realizó la biopsia ósea, la cual finalmente orientaría el diagnóstico de la paciente que derivaría en su manejo con corticoides y la suspensión del antifúngico. Este caso ilustra la importancia del manejo multidisciplinario en casos con manifestaciones clínicas múltiples en asociación a la presencia de adenopatías y la necesidad de considerar ERD en el diagnóstico diferencial de niños y adolescentes con adenopatías persistentes y lesiones líticas, ya que el manejo puede ser significativamente menos agresivo que en otras condiciones más frecuentes.

Conclusiones

La ERD es una enfermedad histiocítica de muy rara ocurrencia, que ofrece un gran reto diagnóstico. Es importante conocer las características de esta enfermedad y considerarla dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes que presentan adenopatías y lesiones óseas. La anamnesis, el examen clínico, las imágenes y los laboratorios complementarios permiten orientar el diagnóstico y considerar la remisión oportuna para manejo especializado interdisciplinario que impacta en el pronóstico del paciente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes. Se preservó la anonimización de la institución tratante y de la información sensible de la paciente.

Consentimiento informado: se obtuvo consentimiento informado por escrito de los padres para la publicación del caso e imágenes asociadas. El presente reporte fue aprobado por el comité de ética institucional.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción del borrador, redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Biografía de autores

Diana Carolina de la Hoz. Pediatra, Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia.

Wilmer Aponte Barrios. Radiología e imágenes diagnósticas, Departamento Imágenes Diagnósticas, Universidad Nacional de Colombia, HOMI Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia.

María Alejandra Pérez Huelgas. Médica cirujana, Universidad Nacional de Colombia.

Nelson Hernando Aponte Barrios. Oncólogo Pediatra, Departamento Oncología Pediátrica, HOMI Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia.

Germán Camacho Moreno. Infectólogo Pediatra, Infectología Pediátrica, HOMI Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia.

A 16-year-old boy with multifocal, painless osseous lesions. Clin Orthop [Internet]. 2012;470(9):2640–5. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s11999-012-2366-8>

3. Arceci RJ. Chapter 20 - Histiocytosis Syndromes. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Sixth Edition) [Internet]. San Diego: Academic Press; 2016. p. 407–28. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-801368-7.00020-X>
4. Maffia SA, Peruffo MV, Malvaso R, Senor V, Pollono D, Altamirano EM. Rosai-Dorfman disease: Case report. Arch Argent Pediatr. 2015;113(6):e327–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e327>
5. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2-Volume set [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2015. Capítulo XV Solid Tumors; p. 2010-2122. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/nathan-and-oskis-hematology-and-oncology-of-infancy-and-childhood-2-volume-set/orkin/978-1-4557-5414-4>
6. Cai Y, Shi Z, Bai Y. Review of Rosai-Dorfman Disease: New Insights into the Pathogenesis of This Rare Disorder. Acta Haematol [Internet]. 2017;138(1):14–23. Disponible en: <http://doi.org/10.1159/000475588>
7. Al-Saad K, Thorner P, Ngan B-Y, Gerstle JT, Kulkarni AV, Babyn P, et al. Extranodal Rosai-Dorfman disease with multifocal bone and epidural involvement causing recurrent spinal cord compression. Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc [Internet]. 2005;8(5):593–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10024-005-8102-6>
8. Shulman S, Katzenstein H, Abramowsky C, Broecker J, Wulkan M, Shehata B. Unusual

Referencias

1. Mantilla JG, Goldberg-Stein S, Wang Y. Extranodal Rosai-Dorfman Disease: clinico-pathologic series of 10 patients with radiologic correlation and review of the literature. Am J Clin Pathol [Internet]. 2016;145(2):211–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqv029>
2. Dean EM, Wittig JC, Vilalobos C, Garcia RA.

- presentation of Rosai-Dorfman disease (RDD) in the bone in adolescents. *Fetal Pediatr Pathol* [Internet]. 2011;30(6):442–7. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/15513815.2011.618873>
9. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* [Internet]. 2016;127(22):2672–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690636>
10. Sundaram C, Uppin Shantveer G, Chandrashekhar P, Prasad VBN, Umadevi M. Multi-focal osseous involvement as the sole manifestation of Rosai-Dorfman disease. *Skeletal Radiol* [Internet]. 2005 Oct;34(10):658–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00256-005-0951-6>



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

CASO CLÍNICO

Leucemia mieloide crónica en una adolescente: reporte de un caso poco habitual

Chronic myeloid leukemia in an adolescent: report of an unusual case

» Michael Ariel Pimentel Morales¹



» Sara Michelle Galego García²



» Pablo Andrés Vega Medina²



» Augusto G. De León Carles²



¹ Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía, Chiriquí, Panamá.

² Universidad de Panamá, Panamá.

Recibido el 03 de marzo de 2025. Aceptado el 01 de septiembre de 2025.

<https://doi.org/10.51643/22562915.750>

Resumen

Introducción: la leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad hematológica poco frecuente en la población pediátrica, representando únicamente el 2-3 % de las leucemias en niños. Esta neoplasia se caracteriza por la translocación t(9;22), cuya detección confirma el diagnóstico. En población pediátrica, la presentación clínica suele ser más agresiva que en adultos. **Caso clínico:** paciente femenina de 13 años con aumento del perímetro abdominal, palidez generalizada y pérdida de peso no cuantificada durante dos meses. Al examen físico se observa hepatomegalia, esplenomegalia y palidez. Las pruebas de laboratorio muestran leucocitosis de 728.470 cel/mm³, hemoglobina de 7.6 g/dL, neutrófilos al 90 % y plaquetas de 474.000 cel/mm³. Los estudios confirman leucemia mieloide crónica en fase crónica. **Discusión:** la LMC, provocada por la translocación t(9;22), se caracteriza por la fusión del gen BCR-ABL, que transforma las células madre hematopoyéticas en células leucémicas. Esta translocación activa de manera constitutiva la tirosina cinasa, impulsando la enfermedad. En pacientes pediátricos, las manifestaciones clínicas son más severas, con mayor frecuencia de anemia, leucocitosis significativa y esplenomegalia. El diagnóstico se confirma mediante la detección de BCR-ABL1 por PCR, FISH o análisis citogenético. El tratamiento de elección son los inhibidores de tirosina cinasa, siendo el imatinib el más utilizado.

Palabras clave: leucemia mieloide de fase crónica; salud del adolescente; leucocitosis; esplenomegalia; leucemia.

* Autor para correspondencia: Michael Ariel Pimentel, MD, hematología oncología pediátrica. Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía.

Correo electrónico: drpime@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.750>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is a hematological disease that is infrequent in the pediatric population, representing only 2-3% of leukemias in children. This neoplasm is characterized by the t(9;22) translocation whose detection confirms the diagnosis. In pediatric patients tend to be more aggressive compared to adults. **Clinical case:** A 13-year-old female patient presents with increased abdominal circumference, generalized pallor, and unquantified weight loss over two months. On physical examination, hepatomegaly, splenomegaly, and pallor are observed. Laboratory tests reveal leukocytosis of 728,470 cells/mm³, hemoglobin of 7.6 g/dL, neutrophils at 90%, and platelets at 474,000 cells/mm³. Studies confirm chronic myeloid leukemia in the chronic phase. **Discussion:** CML, caused by the t(9;22) translocation, is characterized by the fusion of the BCR-ABL gene, which transforms hematopoietic stem cells into leukemic cells. This translocation activates tyrosine kinase, driving the disease. In pediatric patients, clinical manifestations are often more severe, with higher rates of anemia, significant leukocytosis, and splenomegaly. Diagnosis is confirmed by detecting BCR-ABL1 through PCR, FISH, or cytogenetic analysis. The treatment of choice is tyrosine kinase inhibitors, with Imatinib being the most used.

Keywords: chronic myeloid leukemia; adolescent; leukocytosis; splenomegaly; leukemia.

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) representa menos del 3 % de las leucemias pediátricas. Se asocia con la translocación t(9;22), que genera el oncogén de fusión BCR-ABL1, indispensable para el diagnóstico. Esta se asocia con un incremento en el crecimiento celular, una mayor supervivencia celular y una reducción en los procesos de apoptosis, lo que da lugar a la proliferación descontrolada de células mieloides.¹

La LMC es una neoplasia hematológica frecuente en adultos mayores; sin embargo, su presentación en la población pediátrica es rara y puede representar un desafío diagnóstico debido a su baja incidencia en este grupo etario. El tratamiento se basa en el uso de inhibidores de tirosina quinasa, cuyo objetivo es bloquear los mecanismos moleculares responsables del desarrollo de la enfermedad.

Aunque comparten las mismas bases fisiopatológicas, la presentación clínica de la LMC en niños y adolescentes suele ser más grave que

en adultos, caracterizándose por una leucocitosis más acentuada, mayor frecuencia de hepatoesplenomegalia y un riesgo aumentado de complicaciones.

La literatura actual describe pocos casos pediátricos de LMC, y la mayor leucocitosis reportada alcanza cifras cercanas a 500.000/ μ L. En contraste, nuestra paciente presentó un recuento leucocitario significativamente superior, alcanzando los 729.000/ μ L.

A continuación, se presenta el caso de una paciente adolescente con LMC, destacando la importancia de considerar esta entidad dentro de los diagnósticos diferenciales en niños y adolescentes con presentaciones clínicas similares.

Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 13 años que acude a consulta en un centro de atención primaria, acompañada por su familiar, refiriendo

aumento progresivo del perímetro abdominal, palidez generalizada y pérdida de peso no cuantificada con dos meses de evolución. Al examen físico se evidencian hepatomegalia, esplenomegalia y palidez cutáneo-mucosa, sin presencia de signos de sangrado ni adenopatías.

Se realiza una biometría hemática completa que revela: leucocitosis marcada de 728.470 células/mm³, hemoglobina de 7.6 g/dL, neutrófilos al 90 % y plaquetas en 474.000 células/mm³. Debido a estos hallazgos, la paciente es trasladada a un hospital de tercer nivel para valoración por el servicio de hematología pediátrica y estudio de la leucocitosis.

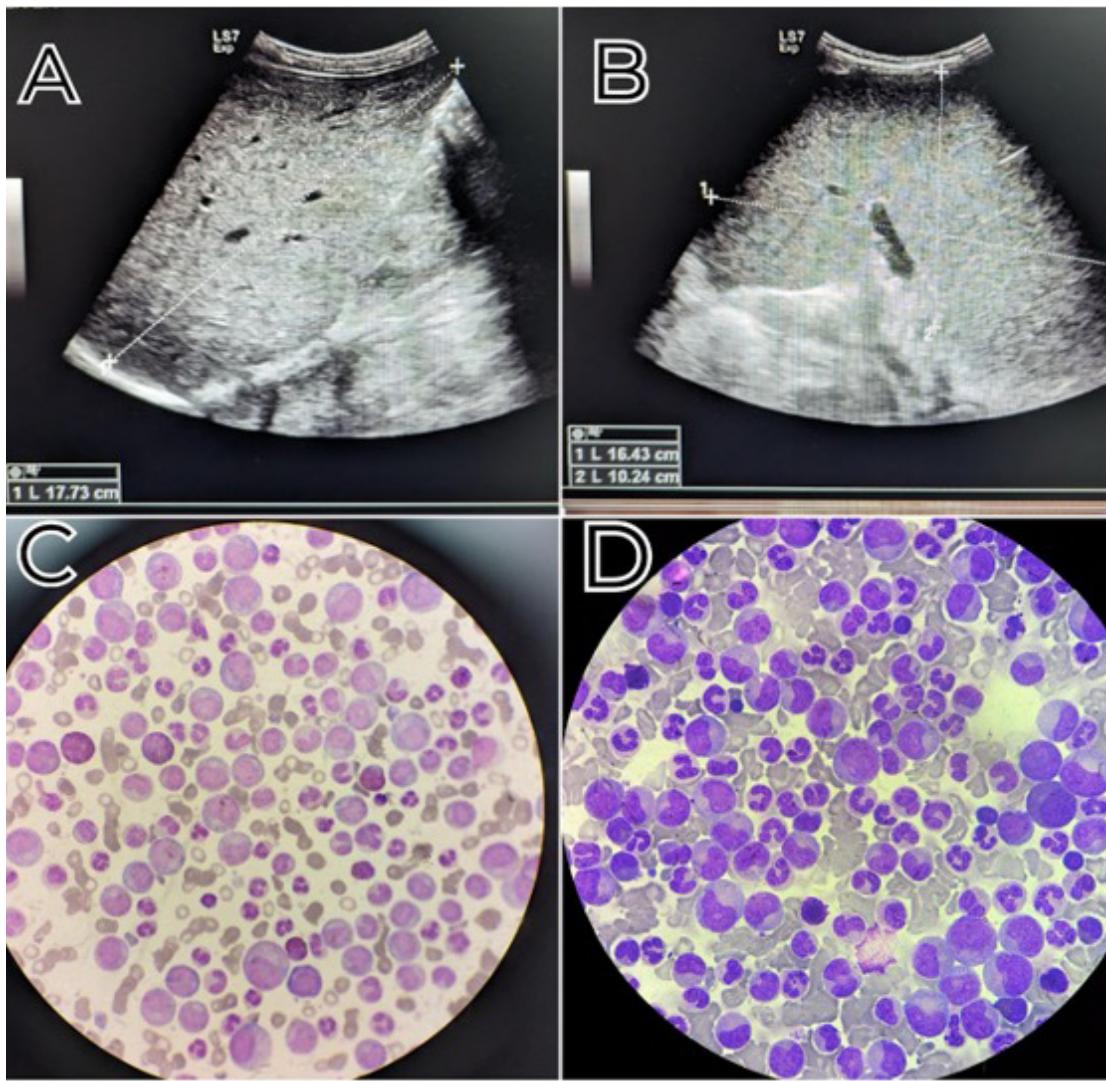
A su ingreso hospitalario, se solicita un ultrasonido abdominal que muestra un hígado homogéneo aumentado de tamaño (17.7 cm) y un bazo homogéneo significativamente aumentado, extendiéndose desde el hipocondrio izquierdo hasta el hipogastrio, con dimensiones aproximadas de 24.5 x 16.4 x 10.2 cm (Figura 1A y 1B).

En la sala de hematología se realiza un frotis de sangre periférica que muestra desviación a la izquierda con presencia de bandas, metamielocitos, promielocitos, mielocitos y 3 % de blastos (Figura 1C). El aspirado de médula ósea revela hipercelularidad con 8 % de mieloblastos, 45 % de neutrófilos, 20 % de metamielocitos, 20 % de bandas y 7 % de monocitos (Figura 1D).

Se realiza además una citometría de flujo de médula ósea que identifica 2.5 % de células mieloides (CD34+, CD45+, cyMPO-, CD117+, HLA-DR+, CD33+, CD13+, CD123+, CD38+, CD11b-, CD16-, CD36-, CD64-, CD14-, CD15-, CD19-, CD22-, CD7-, cyCD3-). La serie granulocítica representa el 91.6 % del total celular, evidenciando un patrón acelerado de diferenciación CD11b/CD13 con bloqueo de maduración en estadios intermedios (mielocitos/metamielocitos) y células maduras (bandas/segmentados), con expresión homogénea de CD64+. Se identifican además 2.5 % de basófilos y 1.9 % de eosinófilos. La serie monocítica constituye el 0.9 % del total, con 98 % de esta población expresando IREM2 (monocito maduro). La serie eritroide representa un 0.6 % del total celular.

Figura 1.

Pruebas realizadas al ingreso hospitalarios. A. Ultrasonido hepático. B. Ultrasonido esplénico. C. Frotis de sangre periférica. D. Aspirado de médula ósea



Los hallazgos son compatibles con la fase crónica de síndrome mieloproliferativo similar a leucemia mieloide crónica, con afectación a línea granulocítica, monocítica y 2.5 % de blastos.

Se realizó análisis mediante FISH directo que mostró un patrón anormal de hibridación, usando la sonda BCR-ABL, correspondiente a la translocación 9;22 en un 56 %. Adicional, se realiza la cuantificación del transcripto BCR-ABL p210, con 95.497 copias de BCR ABL y 93.253

copias de ABL, con 56.32 % número de copias normalizado (NCN). Ambos hallazgos confirman el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica. Se inicia tratamiento con hidroxiurea e hidratación a su llegada a la sala, para disminuir la hiperleucocitosis y disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a esta. Una vez iniciado, la leucocitosis disminuye gradualmente (ver Tabla 1). Una vez confirmado el diagnóstico, se inicia tratamiento definitivo con imatinib 400 mg/día vía oral.

Tabla 1.

Evolución de las biometrías hemáticas

BHC/ Día	Día 0	Día 7	14	21	28
Leucocitos (cel/mm ³)	728.470	391.400	200.000	80.700	9.600
Neutrófilos (%)	90	91	90	83	51
Linfocitos (%)	4	0.7	1.5	4.8	29
Monocitos (%)	2	2.6	2.6	4.1	13
Eosinofilia (%)	4	4.4	2.9	3.2	6
Hemoglobina (g/dL)	7.6	6.7	8.7	9.2	10.6
Plaquetas (cel/mm ³)	474.000	520.000	823.000	759.000	298.000

Dos meses después cursa estable sin hepatosplenomegalia y con una cuantificación del transcripto BCR ABL p210, con 6.234 copias de BCR ABL y 304.944 copias de ABL, con 1.12 % NCN.

Discusión

La LMC en la edad pediátrica es una entidad poco frecuente, con una prevalencia estimada del 2–3 % en la niñez y hasta un 9 % en la adolescencia, y una incidencia reportada de 1 caso por cada 1.000.000 de habitantes en niños y 2.5 casos por cada 1.000.000 de habitantes en adolescentes.^{2,3} Actualmente, no se han identificado factores predisponentes evidentes para el desarrollo de LMC en la población pediátrica. El mayor aumento reportado en la incidencia de LMC se observó en los sobrevivientes de la bomba atómica en Hiroshima.⁴

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa causada por la translocación t(9;22), que da lugar a la fusión de los genes BCR y ABL1. Esta fusión genera la oncoproteína BCR-ABL1 p210, la cual transforma las células madre hematopoyéticas en células madre leucémicas. Esta transformación conduce a la activación constitutiva

de la tirosina quinasa, responsable tanto del inicio como de la progresión de la enfermedad, y activa además otras vías de señalización oncogénicas que favorecen su mantenimiento y evolución.⁴

Existen diferencias importantes en la presentación y biología molecular de la LMC entre pacientes pediátricos y adultos. En ambos grupos se detecta la fusión del gen BCR-ABL1, pero según Krumbholz et al., los pacientes pediátricos presentan diferencias en el punto de ruptura del gen BCR. A nivel genómico, se ha encontrado que los niños con LMC en fase crónica exhiben patrones distintos en los puntos de ruptura, con una mayor proporción de estos en las regiones de secuencias repetidas Alu, en comparación con los adultos. Este patrón es similar al observado en la leucemia linfoblástica aguda Filadelfia positiva, lo que podría explicar la mayor agresividad clínica de la LMC en niños respecto a los adultos.⁵

Además, se han descrito otras alteraciones genéticas implicadas en la LMC pediátrica, siendo la mutación del gen ASXL1 la más frecuente en estos pacientes en comparación con los adultos. Según un estudio de T. Ernst et al., en una cohorte de 21 pacientes pediátricos y adolescentes con LMC Filadelfia positiva en

fase crónica, se identificaron cinco mutaciones diferentes en seis de los 21 pacientes (29 %), todas ellas afectando al gen ASXL1 y correspondiendo a mutaciones con pérdida de función.⁶ De manera más reciente, un estudio realizado por Youn et al. ha resaltado la importancia potencial de la regulación a la baja de la vía Rho en las células CD34+ en la LMC pediátrica.⁷ Estas diferencias a nivel transcripcional podrían tener un impacto significativo en la respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (ITK), lo que subraya la relevancia de continuar investigando estos hallazgos.

Las manifestaciones clínicas de la LMC en niños son altamente variables. La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas inespecíficos relacionados con la afectación de la médula ósea, tales como fiebre, infecciones recurrentes, anemia, fatiga, dolor óseo o sangrado. Sin embargo, se ha documentado que los pacientes pediátricos muestran con mayor frecuencia leucocitosis severa y esplenomegalia en comparación con los adultos. Más del 90 % de los casos pediátricos se diagnostican en fase crónica, como en el caso de la paciente aquí reportada, y solo alrededor del 7.5 % se identifica en fases avanzadas de la enfermedad.⁴

La esplenomegalia está presente en aproximadamente 70–80 % de los pacientes pediátricos con LMC en fase crónica, mientras que la hepatomegalia se observa en 50–60 % de los casos, ambas secundarias a infiltración leucémica de estos órganos. No obstante, en fases agudas de la enfermedad puede ocurrir infiltración de prácticamente cualquier tejido.⁴ El conteo de glóbulos blancos promedio en LMC pediátrica al momento del diagnóstico es más de cuatro

veces el límite normal y 60 % de los pacientes pediátricos con LMC en fase crónica tienen una anemia normocítica normocrómica.⁴

El diferencial muestra desviación a la izquierda patológica, con granulocitos en diferentes estadios de maduración, como en el caso de esta paciente. La función de estos puede verse alterada o no, pero sí hay disminución de la apoptosis, llevando a la acumulación de células de mayor vida media con menor actividad enzimática. El conteo de plaquetas tiende a ser normal en pacientes con LMC en fase crónica, pero puede estar aumentado sobre $500 \times 10^9/L$ en pacientes pediátricos.⁴

Entre los diagnósticos diferenciales de la leucemia mieloide crónica se incluyen varias condiciones, entre las que podemos mencionar la reacción leucemoide, otros síndromes mieloproliferativos como la policitemia vera, trombocitosis esencial, síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica juvenil.⁴ El diagnóstico se confirma por la detección de la presencia de la translocación BCR-ABL1, ya sea en sangre periférica o médula ósea, por medio de reacción de polimerasa en cadena (PCR), hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o detección de t(9;22) en el análisis citogenético.

La médula ósea es hipercelular (95-100 %) con marcado aumento de la granulopoyesis y ausencia virtual de adipocitos. El análisis de la médula ósea es necesario para confirmar en qué fase de la LMC se encuentra, utilizando los criterios de la European Leukemia Net (ELN) para su clasificación (ver Tabla 2).

Tabla 2.

Clasificación de las fases de LMC

Fase de LMC	Hallazgos
Fase blástica	30 % o más de blastos en SP, MO o ambos Infiltrado con células leucémicas extramedulares Trombocitopenia persistente ($<100 \times 10^9 /L$) no relacionado a la terapia
Fase acelerada	Más de 20 % de basófilos en sangre periférica 15-29 % de blastos en SP y/o MO Suma de mieloblastos más promielocitos mayor al 30% en SP o MO con una proporción de menos de 30 % de blastos
Fase crónica	Menos de 10 % de blastos en SP o MO No cumplen criterios de fase acelerada ni fase blástica.

Nota: SP= sangre periférica; MO= médula ósea. Adaptada de Suttorp et al.⁴ y Baccarani et al.⁸

Los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) constituyen el tratamiento estándar para el manejo de la leucemia mieloide crónica en pacientes en fase crónica. Actualmente, existen tres ITK aprobados por la FDA para el tratamiento de la LMC pediátrica: imatinib, dasatinib y nilotinib.² En casos de enfermedad refractaria, siempre debe considerarse la posibilidad de falta de adherencia al tratamiento, ya que esta es la principal causa de una respuesta inadecuada. El análisis mutacional del BCR-ABL1 solo está indicado una vez descartadas otras causas de resistencia.

El inicio temprano de hidroxiurea junto con adecuada hidratación puede ser útil para reducir el recuento leucocitario y disminuir el riesgo de leucostasis, evitando así la necesidad de recurrir a aféresis. La leucaférésis se reserva para situaciones de emergencia, cuando existen signos clínicos de leucostasis o daño grave a órganos, como distrés respiratorio, priapismo, retinopatía severa o eventos cerebrovasculares.^{9,10} En la literatura se ha reportado, por ejemplo, el caso descrito por Romero-Guerra et al. de un adolescente con LMC cuya manifestación inicial fue un priapismo.^{9,10}

En la actualidad existen múltiples escalas

pronósticas validadas para pacientes adultos con LMC en tratamiento; sin embargo, no hay escalas específicas para la población pediátrica. De acuerdo con Millot et al., el índice ELTS (EUTOS Long-Term Survival) ha demostrado ser superior a otras escalas para clasificar a pacientes pediátricos, por lo que se considera la escala de elección para evaluar el pronóstico en niños.^{11,12}

Conclusión

Este reporte presenta el caso de una paciente femenina de 13 años diagnosticada con leucemia mieloide crónica en fase crónica, destacando la importancia de considerar esta entidad dentro de los diagnósticos diferenciales en pediatría. Esto representa un reto diagnóstico, ya que hay que descartar leucemias agudas y reacciones leucemoides, que son entidades más frecuentes en este grupo y pueden presentar manifestaciones clínicas similares. La diferenciación se basa en estudios citogenéticos e inmunofenotípicos, que permiten identificar la presencia del cromosoma Filadelfia en LMC y distinguir el linaje celular.

Esta enfermedad es poco frecuente en niños y adolescentes, y suele manifestarse con leucocitosis más marcada y esplenomegalia de mayor magnitud en comparación con los adultos, como se evidenció en este caso.

La respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa es considerada favorable, por lo que el diagnóstico y manejo oportuno son fundamentales para prevenir la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Yaribeth Olmedo por su contribución al caso.

Fuente de financiación

Autofinanciado.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente y de su acudiente para la publicación del caso.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Contribución de autoría

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción del borrador, redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Biografía de autores

Michael Ariel Pimentel Morales. Médico, Hematólogo Oncólogo Pediatra.

Sara Michelle Galego García. Estudiante de Medicina.

Pablo Andrés Vega Medina. Estudiante de Medicina.

Augusto G. De León Carles. Estudiante de Medicina.

Referencias

1. Eden RE, Coviello JM. Chronic myelogenous leukemia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 16 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.statpearls.com/point-of-care/19535>
2. Smith SM, Hijiya N, Sakamoto KM. Chronic Myelogenous Leukemia in Childhood. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2021;23(4):40. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01025-x>
3. Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. [Internet]. 2016;127(4):392–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-648667>
4. Suttorp M, Millot F, Sembill S, Deutsch H, Metzler M. Definition, epidemiology, pathophysiology, and essential criteria for diagnosis of pediatric chronic myeloid leukemia. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021;13(4). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers13040798>
5. Krumbholz M, Karl M, Tauer JT, Thiede C, Rascher W, Suttorp M, et al. Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. 2012;51(11):1045–53.

- Disponible en: <https://doi.org/10.1002/gcc.21989>
6. Ernst T, Busch M, Rinke J, et al. Frequent ASXL1 mutations in children and young adults with chronic myeloid leukemia. *Leukemia [Internet]*. 2018;32:2046–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0157-2>
 7. Youn M, Smith SM, Lee AG, Chae HD, Spiteri E, Erdmann J, et al. Comparison of the transcriptomic signatures in pediatric and adult CML. *Cancers (Basel) [Internet]*. 2021;13(24):6263. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers13246263>
 8. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood [Internet]*. 2006;108(6):1809–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-005686>
 9. Athale U, Hijiya N, Patterson BC, Bergsagel J, Andolina JR, Bittencourt H, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer [Internet]*. 2019;66(9):e27827. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.27827>
 10. Romero-Guerra AL, Salas-Cosio MJ, Bautista-Martínez BA, Castillo-Rodríguez SA, et al. Priapism and chronic myeloid leukemia in an adolescent. Rare debut presentation. A case report. *Arch Argent Pediatr [Internet]*. 2024;122(2):e202310068. Disponible en: <https://doi.org/10.5546/aap.2023-10068>. eng
 11. Pagani M, Moiraghi B. Leucemia mieloide crónica en adolescentes y adultos jóvenes: desafío terapéutico en la era de la terapia blanco-molecular. *Rev Hematol [Internet]*. 2019;23(3):41–50. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/186>
 12. Millot F, Guilhot J, Suttorp M, Güneş AM, Sedlacek P, de Bont E, et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica [Internet]*. 2017;102(10):1704–8. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.170035>



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - diciembre de 2025 • Volumen 12 - Número 2

REVISIÓN

Citometría de flujo en el diagnóstico y monitorización de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

Flow cytometry in the diagnosis and monitoring of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

- »Jheremy Enrique Reyes Castellanos^{1,2,3}
»Liliana Paola Correa Pérez^{4,5}
»John Fredy Nieto-Ríos⁶
»Mauricio Andrés Alzate Arias⁷
»José Antonio Rojas Suárez^{8,9}
»Mónica Patricia Londoño Barrera¹⁰
»Claudia Patricia Casas¹¹
»Diana Otero de la Hoz¹²
»María Helena Zappa Jaimes¹
»José Luis Timaná Arciniegas¹³



- ¹ Los Cobos Medical Center, Bogotá, Colombia
² Clínica Los Nogales, Bogotá, Colombia
³ Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia
⁴ Clínica Reina Sofía Pediátrica y Mujer Colsanitas, Bogotá, Colombia
⁵ Grupo de investigación Salud de la Mujer, Subred Norte, Hospital de Suba, Bogotá, Colombia
⁶ Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
⁷ Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia
⁸ Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia
⁹ Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia
¹⁰ Laboratorio citometría de flujo
¹¹ Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia
¹² Centro Oncológico de Antioquia, Medellín, Colombia
¹³ Fundación Hospital San Pedro, Pasto, Colombia

Recibido el 02 de septiembre de 2024. Aceptado el 08 de julio de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.721>

Resumen

Introducción: la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal de las células madre hematopoyéticas, caracterizada por hemólisis intravascular, episodios trombóticos, riesgo de falla medular y daño a órganos como riñón y pulmón. Las mutaciones en el gen PIGA causan deficiencia de proteínas ancladas a glicosidil fosfatidilinositol (GPI) aumentando la susceptibilidad celular a la lisis mediada por complemento. Dada su presentación clínica variable, el diagnóstico temprano y la monitorización continua con citometría de flujo (CF), son cruciales para un manejo eficaz. **Objetivo:** describir la aplicación de la CF en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con HPN, destacando su utilidad, beneficios y limitaciones. **Métodos:** se realizó una revisión de la literatura en bases de datos como PubMed, Embase, Scopus, Web of Science y Google Scholar de estudios publicados entre enero de 2000 y julio de 2024. Se incluyeron estudios en humanos que describieran el uso de la CF en el diagnóstico y monitoreo de HPN. **Resultados:** se eligieron 40 estudios. La

* Autor para correspondencia: Jheremy Enrique Reyes MD, MsC. Los Cobos Medical Center. Clínica Los Nogales. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jheremyreyesmd@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.721>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

CF tiene alta sensibilidad y especificidad (>95 %) para detectar células deficientes en GPI, utilizando marcadores como CD55 y CD59. La CF fue efectiva para cuantificar la carga clonal, monitorizar la respuesta al tratamiento con anti-C5 y detectar complicaciones como trombosis y síndromes mielodisplásicos. Técnicas avanzadas de CF permitieron identificar clones en niveles bajos (<0.1 %), facilitando intervenciones clínicas oportunas. **Conclusiones:** la citometría de flujo apoya el diagnóstico y seguimiento de la HPN, mejorando la gestión de la enfermedad y optimizando el tratamiento.

Palabras Clave: hemoglobinuria paroxística; trombofilia; citometría de flujo; servicios de diagnóstico; anemia hemolítica.

Abstract

Introduction: HPN is a clonal disease of hematopoietic stem cells, characterized by intravascular hemolysis, thrombotic episodes, risk of bone marrow failure, and damage to organs such as the kidney and lung. Mutations in the PIGA gene cause a deficiency of glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored proteins, increasing cellular susceptibility to complement-mediated lysis. Given its variable clinical presentation, early diagnosis and continuous monitoring with flow cytometry (CF) are crucial for effective management. **Objective:** To describe the application of CF in the diagnosis and follow-up of patients with HPN, highlighting its usefulness, benefits, and limitations. **Methods:** A literature review was conducted in databases such as PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, and Google Scholar of studies published between January 2000 and July 2024. Studies in humans that describe the use of CF in the diagnosis and monitoring of HPN were included. **Results:** 40 studies were selected. CF has high sensitivity and specificity (>95%) for detecting GPI-deficient cells using markers such as CD55 and CD59. CF was effective for quantifying clonal burden, monitoring response to anti-C5 treatment, and detecting complications such as thrombosis and myelodysplastic syndromes. Advanced CF techniques allowed for the identification of clones at low levels (<0.1%), facilitating timely clinical interventions. **Conclusions:** Flow cytometry supports the diagnosis and monitoring of HPN, improving disease management and optimizing treatment.

Keywords: paroxysmal hemoglobinuria; thrombophilia; flow cytometry; diagnostic services; hemolytic anemia.

Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal de las células madre hematopoyéticas caracterizada por la destrucción intravascular de los glóbulos rojos, episodios de trombosis, riesgo elevado de evolución a falla medular y daño en órganos blanco como riñón, pulmón, tracto gastrointestinal, entre otros.¹⁻⁵ La HPN se origina de muta-

ciones en el gen PIGA (*Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class A*), lo que conduce a la deficiencia de proteínas ancladas a glicosidilfosfatidilinositol (GPI) en la superficie celular, haciéndolas susceptibles a la destrucción mediada por complemento.¹ Debido a que su presentación clínica es variable y potencialmente grave, el diagnóstico temprano y la monitorización continua de los pacientes con HPN es fundamental para el manejo eficaz de la

enfermedad.²

La citometría de flujo (CF) es una técnica avanzada que permite el análisis detallado de las propiedades físicas y químicas de las células en una muestra.¹ En el contexto de HPN, esta técnica es particularmente útil para identificar y cuantificar los clones celulares deficientes de GPI, proporcionando una herramienta para el diagnóstico inicial y para la monitorización de la enfermedad.^{2,3} La capacidad de la CF para analizar grandes cantidades de células en un tiempo relativamente corto, junto con su alta sensibilidad y especificidad, la convierte el método de elección para evaluar la carga clonal y la respuesta al tratamiento en pacientes con HPN.³

La introducción del tratamiento con inhibidores del complemento terminal C5 (anti C5) han revolucionado el manejo de la HPN, mejorando significativamente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.^{2,4} No obstante, la monitorización regular mediante CF sigue siendo fundamental para evaluar la eficacia del tratamiento, detectar recaídas tempranas y ajustar las estrategias terapéuticas según sea necesario. Además, la CF puede ayudar a identificar complicaciones y comorbilidades asociadas, facilitando un enfoque integral y personalizado en el cuidado de los pacientes.³ La CF ha demostrado utilidad en todo tipo de pacientes: agudos, crónicos e incluso en población pediátrica.⁵

En esta revisión narrativa de la literatura, se sintetiza información sobre la CF en la monitorización de pacientes con HPN, destacando utilidad, beneficios y limitaciones. Se pretende proporcionar información resumida y actualizada sobre la CF como una técnica que puede optimizar el manejo clínico de la HPN, mejorando los resultados a largo plazo para los pacientes. A pesar de amplia evidencia en la

literatura hay pocas publicaciones actualizadas sobre CF en español aptas para público latinoamericano, por lo que ampliar la información sobre uso de CF en diagnóstico, seguimiento y evaluación de la respuesta terapéutica en HPN es una necesidad.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science y Google Scholar, incluyendo términos como “HPN”, “citometría de flujo”, “monitorización”, “clonalidad”, “eculizumab”, “GPI-deficient cells” y múltiples combinaciones de estos términos. Se incluyeron estudios publicados entre enero de 2000 y julio de 2024, realizados en seres humanos y que describieran el uso de la citometría de flujo en el diagnóstico y monitoreo de los pacientes con HPN. La pregunta de investigación utilizada para la búsqueda de la literatura fue: ¿En pacientes con HPN (P) cuál es el papel de la citometría de flujo (I) en el diagnóstico, seguimiento y respuesta terapéutica (O) evaluando la carga clonal con déficit de GPI?

Se utilizaron operadores booleanos para refinar la búsqueda, excluyendo estudios que no hablaran directamente de diagnóstico y/o monitorización de HPN mediante citometría de flujo; además, se excluyeron resúmenes de conferencias o cartas al editor sin datos completos o que estuvieran duplicados en diferentes bases de datos. Se incluyeron reportes de caso o revisiones de la literatura, dado que la HPN hace parte de las enfermedades raras y de baja prevalencia. Los datos extraídos se organizaron cualitativamente de forma narrativa, agrupándolos en categorías temáticas relevantes para el diagnóstico y monitorización de HPN mediante CF.

Resultados

Se identificaron y analizaron un total de 40 estudios relevantes que cumplían con los criterios de inclusión. Estos se realizaron en diversas regiones del mundo y abarcan un rango de años de publicación desde 2000 hasta 2024. La mayoría de los estudios fueron retrospectivos, aunque también se incluyeron estudios prospectivos y ensayos clínicos. Los tamaños de muestra variaron significativamente, desde pequeños estudios de casos hasta grandes cohortes multicéntricas.

Citometría de flujo

La CF es una técnica multiparamétrica que trabaja en el principio de la dispersión de la luz y la emisión de fluorescencia por las células sonda con marcación fluorescente específica, mientras pasan a través de un rayo láser. Así mismo, permite el análisis rápido, cuantitativo y multiparamétrico de poblaciones celulares a nivel de una sola célula.⁴⁻⁷ Además, permite la clasificación física de las células para separar las subpoblaciones en función de diferentes parámetros. Es una técnica en constante evolución en la que actualmente se están desarrollando nuevas técnicas y tecnologías, como la citometría de flujo por imágenes, citometría de masas y la técnica Raman para abordar las limitaciones de la citometría tradicional.^{6,7}

Desde sus inicios, la CF demostró ser una herramienta altamente efectiva para el diagnóstico inicial de HPN.^{7,8} En los estudios revisados, la CF permitió la identificación precisa de células deficientes en GPI mediante el uso de marcadores específicos como CD55 y CD59. La deficiencia de GPI-AP (proteínas ancladas a GPI) puede explicar la mayor sensibilidad de los eritrocitos a la lisis mediada por el complemento, insuficiencia medular, hemólisis y trombosis (principales hallazgos clínicos de la HPN) y el predominio de

la población de HPN que podrían estar relacionados con la biología y la función de GPI-AP.⁹⁻¹³ La mayoría de los estudios revisados mostraron una alta sensibilidad y especificidad, con una precisión diagnóstica superior al 95 %. Además, la CF fue capaz de detectar clones celulares en una amplia gama de tamaños, desde pequeñas poblaciones hasta clones predominantes, lo cual es una ventaja como prueba diagnóstica.^{14,15}

La capacidad de la CF para cuantificar la carga clonal de células deficientes en GPI fue consistentemente destacada en la literatura revisada. La técnica permite la monitorización continua de los pacientes con HPN, permitiendo así la detección temprana de cambios en la carga clonal que podrían indicar una recaída o progresión de la enfermedad. En estudios longitudinales, se observó que los pacientes con una carga clonal elevada presentaban un mayor riesgo de complicaciones, como trombosis y evolución a insuficiencia medular.¹⁶⁻²⁰

La CF tiene utilidad en el diagnóstico, tanto en pacientes con sintomatología crónica como en pacientes agudos o críticos y se ha utilizado ampliamente para evaluar la eficacia del tratamiento con antiC5 (eculizumab o ravulizumab) en pacientes con HPN.^{9,17,20}

Varios estudios con citometría de flujo multicolor estandarizados y robustos para revelar clones de HPN (eritrocitos, neutrófilos y monocitos) demostraron un alto nivel de sensibilidad y precisión.^{9,21,22} Se han establecido procedimientos de alta resolución para detectar pequeños clones de HPN a un nivel de sensibilidad de alrededor del 0.01 % en eritrocitos y neutrófilos. El tipo y el tamaño del clon celular se han correlacionado con las presentaciones clínicas y se han establecido recomendaciones para el seguimiento clínico. El anticuerpo monoclonal terapéutico eculizumab ha mejorado drásticamente tanto la calidad de vida como la esperanza de vida de los pacientes afectados,

aumentando aún más la importancia de una detección precisa de la citometría de flujo y el seguimiento de los clones.¹⁹

Como estrategia de seguimiento terapéutico, la mayoría de los pacientes tratados con eculizumab experimentaron una reducción significativa en la hemólisis intravascular y una mejora en la calidad de vida. Así mismo, la CF permitió medir de manera precisa la disminución de la carga clonal de células deficientes en GPI, lo que se correlacionó con una mejoría clínica significativa.²³⁻²⁶ En estudios comparativos, algunos pacientes que recibieron terapia anticomplemento mostraron una reducción sostenida de los clones celulares deficientes en GPI, en comparación con aquellos que no recibieron el tratamiento.²⁷⁻³⁰ La precisión mejorada de las pruebas de CF actuales permite una detección de clones más pequeños; dichas técnicas de citometría de alta sensibilidad permitieron detectar clones de HPN tan pequeños como <1% de la hematopoyesis de un paciente, por lo que se requiere una apropiada interpretación de los datos de acuerdo con el escenario clínico.¹⁰

La CF también ha sido efectiva en la detección de complicaciones asociadas con HPN, como la trombosis y la evolución a síndromes mielodisplásicos.¹¹ La monitorización regular mediante CF permitió la identificación temprana de estas complicaciones, facilitando intervenciones clínicas oportunas. Además, la técnica permitió evaluar la aparición de nuevas clonas o mutaciones que podrían afectar el curso de la enfermedad y el efecto de la terapia.^{11,12}

Hemoglobinuria paroxística nocturna y citometría de flujo

Se consideran tres tipos de presentación clínica de HPN: clásica, asociada a hemólisis y clones celulares de HPN grandes, asociada a falla medular con hemólisis (generalmente con

clones pequeños) y la subclínica (hemólisis nula o mínima y signos variables de HPN). Las estrategias de detección de HPN pueden utilizarse para enmarcar a los pacientes en alguna de estas categorías, como ha sido propuesto por algunos autores.^{13,25,31-33} El monitoreo clínico y hematológico es importante; debe incluir vigilancia de la hemólisis, complicaciones en múltiples órganos y las clonas celulares evaluadas por citometría de flujo.¹⁴⁻¹⁶

A pesar de sus numerosas ventajas, los estudios también señalan algunas limitaciones en el uso de la citometría de flujo, las cuales incluyen la necesidad de equipos especializados y personal capacitado, lo que puede ser un reto en escenarios de recursos limitados, así como el costo asociado con la técnica.¹⁶ Algunos estudios mencionan la variabilidad en los resultados debido a diferencias en los protocolos de laboratorio y la interpretación de los datos. Sin embargo, se destacó que la estandarización de los procedimientos y la capacitación adecuada del personal pueden mitigar estas limitaciones.^{25,31}

Citometría de flujo en HPN

La detección por citometría de flujo de células que carecen de expresión de moléculas de superficie ancladas al glicosilfosfatidilinositol (GPI), se ha establecido como el método de elección para diagnosticar y monitorear la HPN.⁵⁻⁸ La detección y cuantificación de poblaciones clonales y los tipos de células involucradas pueden permitir al médico clasificar la enfermedad de manera adecuada, evaluar el riesgo de progresión de la enfermedad y hacer monitoreo de la respuesta al tratamiento.^{9,10,15}

Por citometría de flujo es posible identificar la presencia de fenotipos de HPN y cuantificar el tamaño del clon en glóbulos rojos y en glóbulos blancos (neutrófilos y monocitos) (Figura

1 y 2).^{27,28,30} Para el análisis de glóbulos rojos se recomienda el uso de CD59 con el fin de detectar células deficientes en GPI.³²⁻³⁷

Se pueden identificar diferentes tipos de clones dependiendo de la expresión de CD59 (Figuras 1 y 2):

Los glóbulos rojos de tipo I son glóbulos rojos normales con expresión brillante de CD59 y una vida útil de aproximadamente 120 días.

Los glóbulos rojos de tipo III con HPN tienen deficiencia completa de CD59, lo que da como resultado la falta de protección contra la lisis mediada por el complemento y una vida útil más corta de 10 a 15 días.

Los glóbulos rojos de tipo II con HPN tienen deficiencia parcial de CD59, lo que da como resultado una protección parcial contra la lisis mediada por el complemento.

Figura 1.

Estudios de citometría de flujo para la identificación y cuantificación de células dependientes de GPI en las poblaciones de glóbulos rojos, monocitos y granulocitos. a) sin deficiencia, b) <0.1 % de células deficientes, c) 0.1 % -1.0 % células deficientes. Fuente: Centro diagnóstico especializado por citometría de flujo.

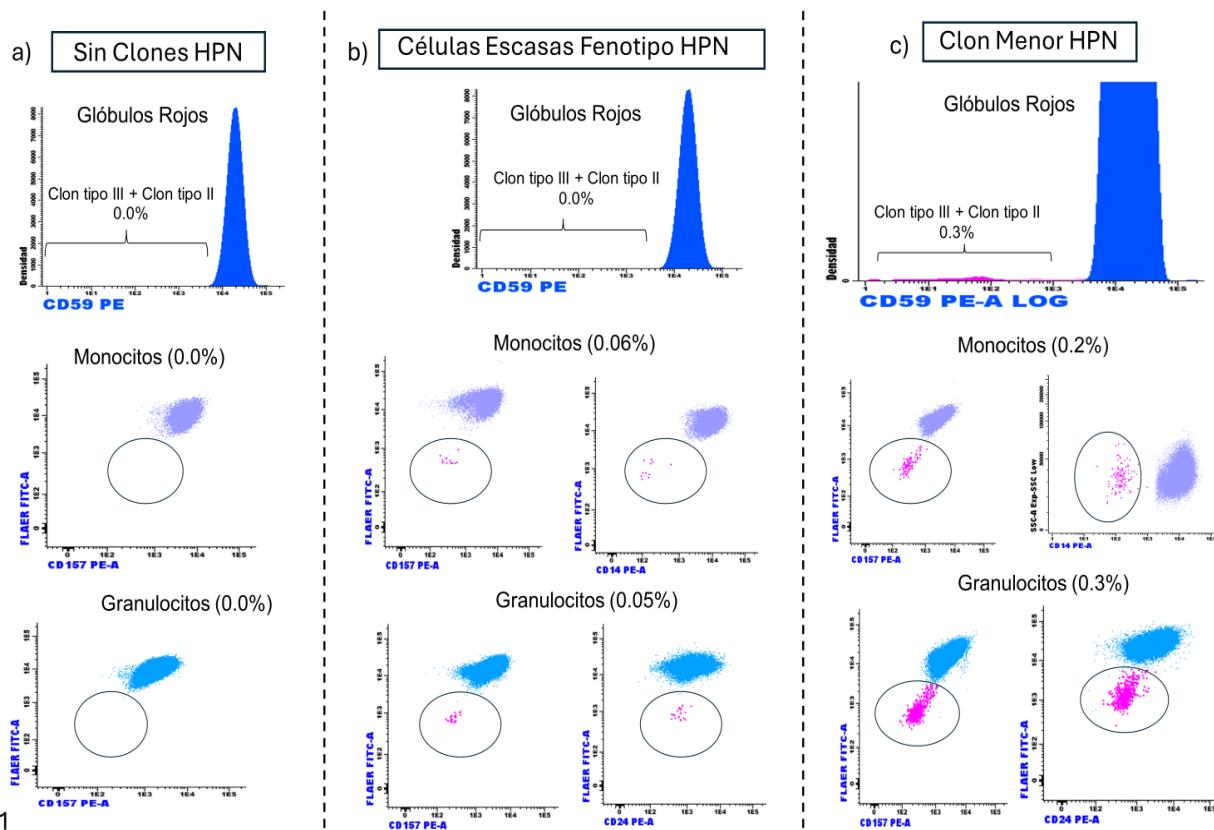
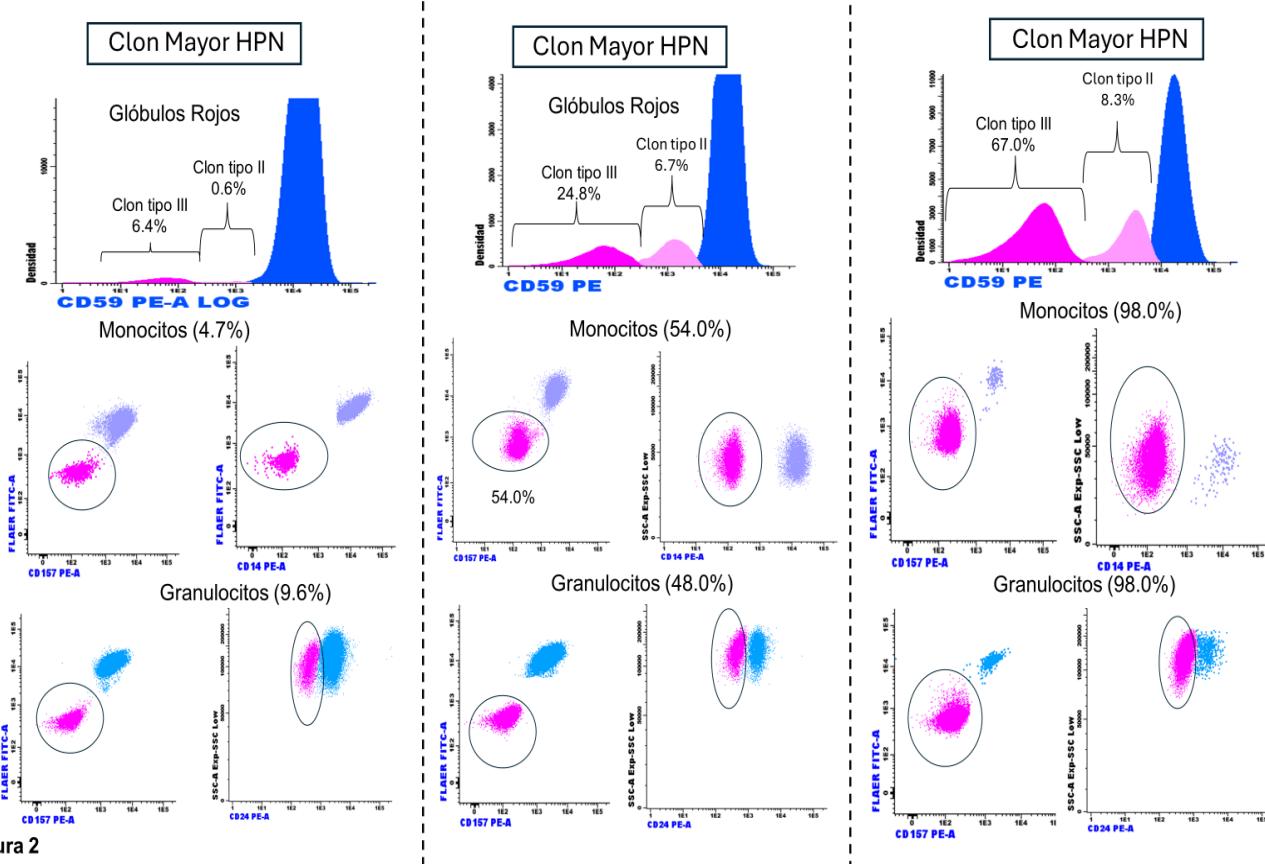


Figura 1

Figura 2.

Estudios de citometría de flujo para la identificación y cuantificación de células dependientes de GPI en las poblaciones de glóbulos rojos, monocitos y neutrófilos. Fuente: Centro diagnóstico especializado por citometría de flujo.

**Figura 2**

El tamaño del clon de HPN en los glóbulos rojos es típicamente menor en pacientes con HPN no tratados. La diferencia entre los tamaños de los clones de HPN en los glóbulos blancos y los

glóbulos rojos está usualmente relacionada con el grado de hemólisis, ya que los glóbulos rojos deficientes en GPI son destruidos por la lisis mediada por el complemento (Tabla 1).^{32,33,36,38-40}

Tabla 1.

Clasificación de los clones de HPN de acuerdo a su tamaño

Tipo de clon	Población
Clon HPN	Deficiente >1%
Clon menor de HPN	Deficiente de 0.1 % a 1.0 %
Células raras con fenotipo HPN	Deficiente <0.1 %

Para el análisis de fenotipos de HPN en neutrófilos y monocitos se recomienda el uso de anticuerpos como FLAER, CD24, CD14, CD157 y CD14. Es necesario el uso de anticuerpos y estrategias de análisis que permitan hacer la adecuada identificación del linaje y estadio de maduración de cada una de las líneas celulares a evaluar. Los neutrófilos y monocitos también pueden mostrar la presencia de poblaciones de tipo II, pero no es clara aún la importancia clínica y biológica de estas poblaciones.^{5,10,15,36,38}

Discusión

La CF se ha establecido como una herramienta esencial en el diagnóstico y la monitorización de pacientes con HPN, proporcionando una evaluación precisa y cuantitativa de los clones celulares deficientes en GPI. Este análisis ha permitido avances significativos en la comprensión y manejo de HPN, destacando su importancia en la práctica clínica. Los estudios revisados confirman que esta técnica no solo es crucial para el diagnóstico inicial, sino también para el seguimiento (Figura 3) de la enfermedad y la evaluación de la respuesta al tratamiento con los anticuerpos monoclonales anti C5: eculizumab o ravulizumab.^{14,29,40}

Figura 3.

Estudios de citometría de flujo en el seguimiento de clones de HPN a través del tiempo. a) Aumento del clon en 26 meses, b) Clon estable en 22 meses, c) Disminución del clon en 62 meses.

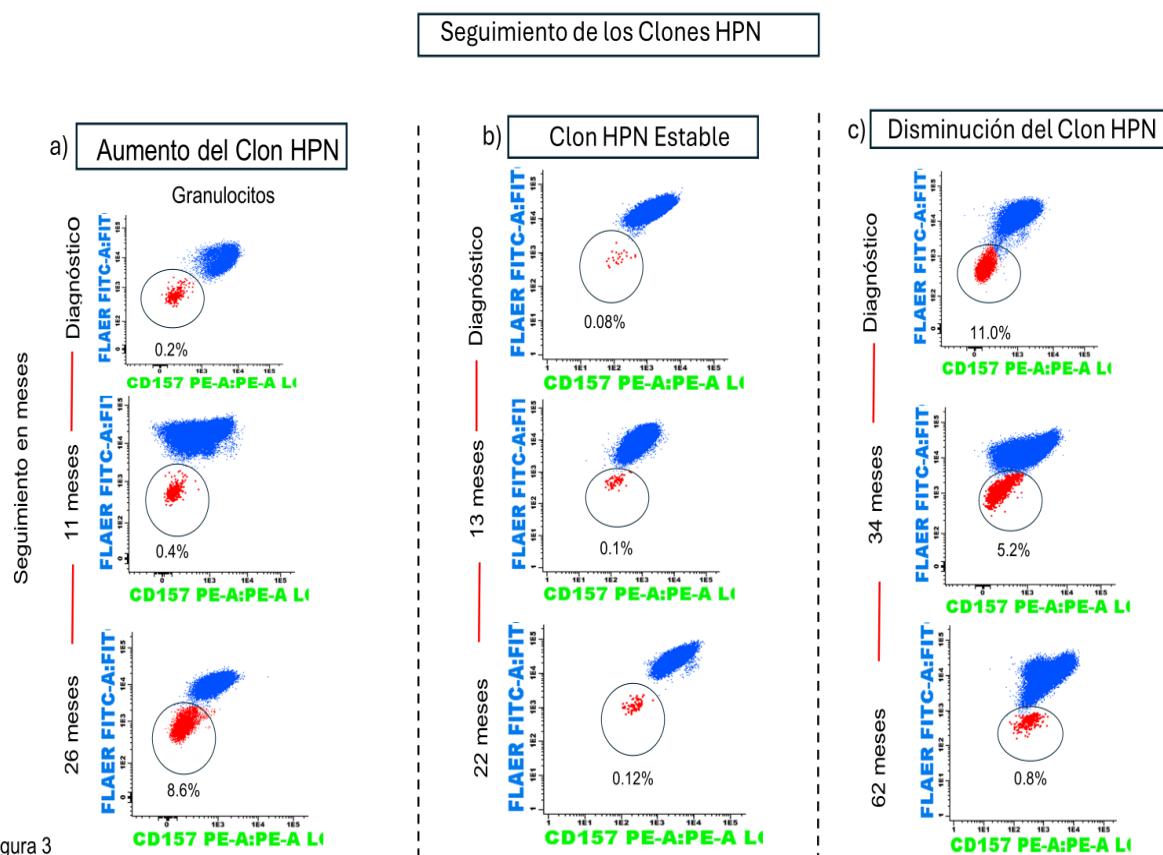


Figura 3

La capacidad de la CF para identificar clones celulares en niveles bajos es especialmente relevante en pacientes con carga clonal mínima, quienes podrían no mostrar síntomas clínicos evidentes, pero aún están en riesgo de complicaciones.^{17,18}

Entre las ventajas de la citometría de flujo se incluyen su alta sensibilidad y especificidad, la capacidad de analizar grandes volúmenes de células en un tiempo relativamente corto y la posibilidad de realizar múltiples análisis simultáneamente. Estas características la convierten en una herramienta ideal para la monitorización regular de pacientes con HPN. Además, la citometría de flujo permite la detección temprana de recaídas y la evaluación precisa de la eficacia del tratamiento, facilitando ajustes terapéuticos oportunos.^{22,23,36,40}

En cuanto a las limitaciones, la CF requiere equipos especializados y personal capacitado, lo que puede limitar su disponibilidad en ciertos entornos clínicos.^{37,38,39,40} Además, los costos asociados con la adquisición y mantenimiento del equipo, así como los reactivos necesarios, pueden ser elevados. Estas barreras pueden restringir su uso rutinario en algunos hospitales y clínicas, especialmente en regiones con recursos limitados.^{32,36,39}

La implementación de la citometría de flujo en la práctica clínica ha mejorado significativamente la gestión diagnóstica y monitoreo de HPN. La detección temprana de clones celulares permite intervenciones más oportunas, mejorando los resultados a largo plazo para los pacientes.¹⁵ La capacidad de evaluar la respuesta al tratamiento con eculizumab de manera precisa, ha permitido optimizar las dosis y minimizar efectos adversos, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. Como barrera está la disponibilidad de la prueba, que suele estar centralizada y en laboratorios de referencia, y la variabilidad en la práctica clínica para solicitar la prueba, que hace parte de los retos para su

uso.^{17,18}

Además, la monitorización continua mediante CF facilita la identificación de complicaciones asociadas, como la evolución a insuficiencia medular; esto es particularmente importante dado el riesgo elevado de estas complicaciones en pacientes con HPN. La capacidad de detectar cambios en la carga clonal también puede proporcionar información valiosa sobre la progresión de la enfermedad y la necesidad de intervenciones adicionales.³⁰⁻³⁶

Comparada con otras técnicas de monitorización, como la citogenética y la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), la CF ofrece varias ventajas en términos de rapidez, precisión y capacidad de análisis cuantitativo. Mientras que la citogenética es útil para detectar aberraciones cromosómicas, no proporciona información detallada sobre la clonalidad de las células deficientes en GPI.^{15,36,40} La PCR, aunque es altamente sensible, no permite el análisis simultáneo de múltiples parámetros celulares como lo hace la citometría de flujo. Por lo tanto, la citometría de flujo se posiciona como la técnica preferida para la monitorización integral de HPN.^{36,40}

Una de las limitaciones más importantes de la CF es su uso y disponibilidad en escenarios con dificultad para el acceso a los servicios de patología con capacidad de realizar CF en entornos con recursos limitados, en otros escenarios como las neoplasias hematológicas. Se ha propuesto realizar consensos estratificados por recursos que definan paneles CF para mejorar el acceso de los pacientes a estas pruebas.⁴¹

En 2025 se socializa el Consenso Andino sobre Hemoglobinuria Paroxística Nocturna en el cual se recomienda, frente a la citometría de flujo, realizar tamizaje sistemático para HPN independiente de la presencia o no de síntomas de esta enfermedad en pacientes con anemia aplásica y SMD mediante citometría de flujo en sangre periférica, para ajustar oportunamente

el diagnóstico y las estrategias de manejo. Lo socializan como una recomendación fuerte a favor y calidad de la evidencia alta. También proponen la presencia de hemoglobinuria, especialmente la de predominio nocturno, aunada a la fatiga, disnea y antecedentes de trombosis, lo que eleva la sospecha de HPN, haciendo mandatorio el estudio confirmatorio mediante citometría de flujo. Reconocen que una barrera para la prueba nace de la baja sospecha de la enfermedad en los diferentes contextos clínicos en los que se puede presentar y la baja sensibilización del personal de salud frente a la HPN. Como técnica específica recomiendan la citometría de flujo utilizando FLAER (Fluorescein-labeled proaerolysin), derivado fluorescente de la toxina bacteriana aerolisina y que se une directamente al GPI, considerada como el estándar de oro para el diagnóstico y seguimiento de HPN debido a su alta sensibilidad y especificidad.⁴²

En la Tabla 2 se sintetizan recomendaciones adecuadas por la literatura para uso de la citometría de flujo dentro del marco de la HPN.

Tabla 2.

Recomendaciones adecuadas por la literatura para uso de la citometría de flujo dentro del marco de la HPN

Recomendaciones
Diagnóstico inicial
Seguimiento de la clona
Determinar beneficios de la terapia
Diagnóstico diferencial
Seguimiento ante el ajuste farmacológico

Conclusión

La CF es una herramienta esencial para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con HPN, ofreciendo ventajas significativas en términos

de sensibilidad, especificidad y capacidad de análisis. Al establecer el tamaño de los clones presentes al momento del diagnóstico se puede realizar el seguimiento de la enfermedad. Su aumento en los glóbulos rojos indica respuesta a las terapias de bloqueo del complemento, y en glóbulos blancos permite evaluar variables como el riesgo trombótico a medida que aumenta su tamaño. La implementación de la CF en la práctica clínica unida al establecimiento de algoritmos diagnósticos más eficientes, ha mejorado significativamente la gestión de la enfermedad, permitiendo diagnósticos precisos, evaluaciones detalladas de la respuesta al tratamiento y detección temprana de complicaciones. La optimización de esta técnica y su acceso en diferentes entornos clínicos pueden contribuir a mejorar aún más los resultados en pacientes con HPN.

Abreviaturas

HPN Hemoglobinuria paroxística nocturna

PIGA Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class A

CF Citometría de flujo

GPI Glicosilfosfatidilinositol

PCR Reacción en cadena de la polimerasa

Fuentes de Financiamiento

Este estudio no fue apoyado por ningún patrocinador o financiador.

Declaración de Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener relaciones comerciales o personales que influyan en la investigación.

Colaboraciones

Los colaboradores desempeñaron un papel sustancial en la concepción, diseño, adquisición, análisis, interpretación, redacción y revisión crítica del manuscrito. Todos los autores aprobaron el contenido final y aceptan la responsabilidad por su precisión e integridad.

Biografía de autores

Jheremy Enrique Reyes. MD, MsC. Médico Cirujano, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana. Especialista en Hematología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Especialista en Docencia Universitaria, Universidad El Bosque. Máster en Oncología Molecular, Universidad Rey Juan Carlos (España). Docente Universidad El Bosque.

Liliana Paola Correa. MD, MSc, PhD. Médica, Intensivista, Magíster en Salud Pública, Doctora en Bioética.

John Fredy Nieto-Ríos. MD, Esp, MSc. Médico Universidad de Caldas. Internista Nefrólogo, Universidad de Antioquia. Magíster en Tele-salud, Universidad de Antioquia. Epidemiólogo Clínico, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Máster en Ecografía Clínica, Universidad Tecnológica Tech de España. Fellow de la Sociedad Americana de Nefrología (ASN). FSLANH. Investigador Senior Minciencias.

Mauricio Andrés Alzate. Médico Internista Hematólogo.

José Antonio Rojas. Magíster en Epidemiología Clínica.

Mónica Patricia Londoño. MsC. Bacterióloga, Citometría de Flujo.

Claudia Patricia Casas. Médica, Especialista en Medicina Interna y Hematología.

Diana Otero de la Hoz. Médica, Especialista en Medicina Interna y Hematología

María Helena Zappa. Médica, Especialista en Epidemiología.

José Luis Timaná. Hematólogo.

Referencias

1. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2021;137(10):1304–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019003812>
2. Lima M. Laboratory studies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, with emphasis on flow cytometry. *Pract Lab Med* [Internet]. 2020;20(e00158):e00158. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plabm.2020.e00158>
3. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *British Journal of Haematology*. [Internet]. 2007;137(3):181–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06554.x>
4. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2005;106(12):3699–709. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-04-1717>
5. Donohue RE, Marcogliese AN, Sasa GS, Elghetany MT, Redkar AA, Bertuch AA, et al. Standardized high-sensitivity flow cytometry

- etry testing for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children with acquired bone marrow failure disorders: A single center US study. *Cytometry B Clin Cytom* [Internet]. 2018;94(4):699–704. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.21536>
6. Manohar SM, Shah P, Nair A. Flow cytometry: principles, applications and recent advances. *Bioanalysis* [Internet]. 2021;13(3):181–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4155/bio-2020-0267>
7. Jayasinghe SN. Reimagining flow cytometric cell sorting. *Adv Biosyst* [Internet]. 2020;4(8):e2000019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/adbi.202000019>
8. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2021;2021(1):143–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/hematology.2021000245>
9. Brando B, Gatti A, Preijers F. Flow Cytometric diagnosis of paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pearls and pitfalls - A critical review article. *EJIFCC*. [Internet]. 2019;30(4):355–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814811/>
10. Fattizzo B, Serpenti F, Giannotta JA, Barcellini W. Difficult cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Diagnosis and therapeutic novelties. *J Clin Med* [Internet]. [Internet]. 2021;10(5):948. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10050948>
11. Cançado RD, Araújo A da S, Sandes AF, Arrais C, Lobo CL de C, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 2];43(3):341–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.006>
12. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* [Internet]. 2008;112(8):3099–106. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-01-133918>
13. Fishman J, Kuranz S, Yeh MM, Brzozowski K, Chen H. Changes in hematologic lab measures observed in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5 inhibitors, ravulizumab and eculizumab: Real-world evidence from a US based EMR network. *Hematol Rep* [Internet]. 2023;15(2):266–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/hematolrep15020027>
14. Schubert J, Hillmen P, Dührsen U, Young NS, Elebute M, et al. Treatment with the Terminal Complement Inhibitor Eculizumab Improves Anemia in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Phase III Triumph Study Results. *Blood* [Internet]. 2006; 108(11):124. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.124.124>
15. Sutherland DR, Keeney M, Illingworth A. Practical guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* [Internet]. 2012;82(4):195–208. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.21023>
16. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Young NS, et al. The terminal complement inhibitor eculizumab reduces thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 2006;108(11):123–123. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v108.11.123.123>
17. Luzzatto L. Recent advances in the patho-

- genesis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *F1000Res* [Internet]. 2016;5:209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.7288.1>
18. Luzzatto L, Gianfaldoni G, Notaro R. Management of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: a personal view. *Br J Haematol* [Internet]. 2011;153(6):709–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08690.x>
19. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* [Internet]. 2010;78(4):211–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.20525>
20. Kelly R, Arnold LM, Richards SJ. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on long term eculizumab. *British Journal of Haematology*. [Internet]. 2011;154(3):466–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08099.x>
21. Schubert J, Young MD NS, Luzzatto L, Brodsky RA, Socié G, Rother RP, et al. Lack of correlation of eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with myeloproliferative disorders, myelodysplastic syndromes, acute leukemias or aplastic anemia with long-term treatment. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008;26(15_suppl):7092–7092. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.7092
22. Lee JW, Jang JH, Kim JS. Clinical signs and symptoms of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: experience of a single center in Korea. *International Journal of Hematology*. [Internet]. 2013;97(6):749–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12185-013-1346-4>
23. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2011;2011(1):21–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.21>
24. Bento LC, Correia RP, Pitangueiras Mangueira CL, De Souza Barroso R, Rocha FA, Bacal NS, et al. The use of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: A review. *Front Oncol* [Internet]. 2017 ;7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2017.00270>
25. Risitano AM, Marotta S, Ricci P. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using eculizumab: evidence and future development. *Current Opinion in Hematology*. [Internet]. 2011;18(6):436–44. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01157>
26. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM Jr, Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* [Internet]. 2010 ;149(3):414–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08096.x>
27. John Richards S, Kelly R, Hill A, Dickinson A, Cullen F, Shingles J, et al. Insights into the natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Analysis of the presenting clinical, haematological and flow cytometric features of 705 patients leads to improved classification and prediction of clinical course. *Blood* [Internet]. 2013;122(21):3718–3718. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v122.21.3718.3718>

28. Sutherland DR, Keeney M, Gratama JW. Enumeration of CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *Curr Protoc Cytom* [Internet]. 2003;Chapter 6(1):Unit 6.4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/0471142956.cy0604s25>
29. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* [Internet]. 2010;24(3):101–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2010.03.002>
30. DeZern AE, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a complement-mediated hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2015;29(3):479–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.01.005>
31. Hillmen P, Hall C, Marsh JCW, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(6):552–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031688>
32. Kotru M, Sharma R, Pramanik SK, Purohit A, Singh G, Singh AK, et al. Value of CD16/CD66b/CD45 in comparison to CD55/CD59/CD45 in diagnosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: An Indian experience. *Indian J Med Res* [Internet]. 2017;146(3):362–8. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_195_14
33. Hall SE, Rosse WF. The use of monoclonal antibodies and flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* [Internet]. 1996;87(12):5332–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8652849/>
34. Piedras J. Flow cytometric analysis of glycosylphosphatidyl-inositol-anchored proteins to assess paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone size. *Cytometry* [Internet]. 2000 ;42(4):234–8. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1097-0320\(20000815\)42:4<234::aid-cyto3>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0320(20000815)42:4<234::aid-cyto3>3.0.co;2-6)
35. Illingworth AJ, Marinov I, Sutherland DR. Sensitive and accurate identification of PNH clones based on ICCS/ESCCA PNH Consensus Guidelines-A summary. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2019;41(S1):73–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13011>
36. Richards SJ, Rawstron AC, Hillmen P. Application of flow cytometry to the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry* [Internet]. 2000 ;42(4):223–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10934341/>
37. Alfinito F, Del Vecchio L, Rocco S, Boccuni P, Musto P, Rotoli B. Blood cell flow cytometry in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a tool for measuring the extent of the PNH clone. *Leukemia* [Internet]. 1996 ;10(8):1326–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8709638/>
38. Richards SJ, Barnett D. The role of flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the clinical laboratory. *Clin Lab Med* [Internet]. 2007 ;27(3):577–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2007.05.012>
39. Rotoli B, Bessler M, Alfinito F, del Vecchio L. Membrane proteins in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood Rev* [Internet]. 1993 ;7(2):75–86. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0268-960x\(05\)80017-7](https://doi.org/10.1016/s0268-960x(05)80017-7)

40. Smith LJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clin Lab Sci [Internet]. 2004 ;17(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15314892/>
41. Ross A, Rudd D, Wight J. Low flow: Selecting a limited flow cytometry panel where resources are constrained. Blood Rev. 2025 Jul;72:101284. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2025.101284>.
42. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología et al. Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) Consenso Andino 2025. Disponible en: <https://amci.org.co/wp-content/uploads/2025/04/Consenso-andino-HPN-2025.pdf>



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2025 • Volumen 12 - Número 1

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a los evaluadores

Volumen 12 Número 2 de 2025

El comité editorial de la Revista Colombiana de Hematología y Oncología agradece y reconoce el tiempo y el esfuerzo dedicados por los revisores para mejorar la calidad de los trabajos publicados en este número. A menudo los autores mencionan su agradecimiento por los comentarios detallados y útiles recibidos, incluso cuando los mismos condujeron al rechazo del manuscrito.

Este es un espacio de reconocimiento a la confianza depositada en el proceso editorial y al espíritu de colaboración de los evaluadores que fortalece la comunidad científica.

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología agradece el trabajo de revisión realizado por los evaluadores para esta edición.

Noiver Graciano Vera	Clínica Las Américas AUNA
Diego Andrés Gómez Abreo	Fundación Universitaria FCV
Amaranto Suárez Mattos	Instituto Nacional de Cancerología
Javier Ospina	IMAT Oncomedica S.A
Jaime Fernando Valdés	Instituto Nacional de Cancerología
Mauricio Rojas	Universidad EIA
Eileen Viviana Fonseca	Fundación HOMI Hospital de la Misericordia.
Julia Palma	Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna
Jorleth Agudelo Forero	Fundación POHEMA
Edwin Jesús Ariza Parra	Universidad de Antioquia
Diana Carolina Sotelo Rodríguez	Universidad El Bosque
Patricia Isabel Martínez Álvarez	Clínica Portoazul
Giovanny Hernán Rincón Oyuela	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Oscar Alejandro Osorio	Centro de Diagnóstico Médico Cedimed
Sebastián Peláez Arroyave	Universidad CES
Hernán Carranza Isaza	Fundación Santafé CTIC
José David Sanabria Vanegas	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Mauricio Andrés Alzate Arias	Hospital Universitario San Vicente Fundación
Anelys García Salgado	Facultad de Ciencias Médicas
Heidy Johanna Contreras M	Universidad CES
Melisa Alejandra Quintero	Ayudas Diagnósticas Sura



ACHO

Cra. 7A N° 123-25 Oficina 3
Bogotá, D.C., Colombia
Tel.: (601) 745 0664
www.acho.com.co