ISSN: 3061-8061

Revista de HEMATOLOGÍA

Volumen 2

enero-diciembre 2026



Publicación de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.

2026

Revista de HEMATOLOGÍA

EDITOR EN JEFE

Christian RAMOS-PEÑAFIEL. Ciudad de México, México

EDITORA ASOCIADA

Ma. Roberta DEMICHELIS-GÓMEZ. Ciudad de México, México

COORDINADOR EDITORIAL

Adán Germán GALLARDO-RODRÍGUEZ. Ciudad de México, México

COMITÉ EDITORIAL

Aline G. RAMÍREZ, Ciudad de México, México
José Luis ÁLVAREZ-VERA, Ciudad de México, México
José Ramiro ESPINOZA-ZAMORA, Ciudad de México, México
Andrea I. MILÁN-SALVATIERRA, Ciudad de México, México
Deborah MARTÍNEZ-BAÑOS, Ciudad de México, México
Andrés GÓMEZ-DE LEÓN, Monterrey, México
David GÓMEZ-ALMAGUER, Monterrey, México
José Carlos JAIME-PÉREZ, Monterrey, México
Brenda L. ACOSTA-MALDONADO, Ciudad de México, México
Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES, Puebla, México
Guillermo RUIZ-DELGADO, Puebla, México
Severiano BALTAZAR-ARELLANO, Monterrey, México
Carlos MARTÍNEZ-MURILLO, Ciudad de México, México
Álvaro AGUAYO-GONZÁLEZ, Ciudad de México
Amalia BRAVO-LINDORO, Ciudad de México
Aurora DE LA PEÑA-DÍAZ, Ciudad de México
Martha ALVARADO-IBARRA, México
Luis A. MEILLÓN-GARCÍA, México
Gilberto I. BARRANCO-LAMPÓN, México
Luis VILLELA-MARTÍNEZ, Sonora, México
Perla Rocío COLUNGA-PEDRAZA, Monterrey, México

FUNDADOR

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL†

PRESIDENTE

Dr. Efreen H MONTAÑO FIGUEROA

SECRETARIA

Dra. Ana Florencia RAMÍREZ IBARGÜEN

TESORERO

Dr. Diego G CRUZ CONTRERAS

VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Dr. Gilberto I BARRANCO LAMPÓN

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dra. Aída Mashenka MORENO GONZÁLEZ

COORDINADORA GENERAL AMEH

Mayra OVIEDO-PELL

Revista de Hematología fue una idea original del Dr. Carlos Martínez Murillo.

Revista de Hematología, volumen 2, enero-diciembre, 2026, es una publicación anual editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, colonia Del Valle, alcaldía Benito Juárez, CP 03100, Ciudad de México. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, www.amehac.org.

Editor responsable: Christian Ramos-Peñafiel. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor: 04-2024-072414160200-102. ISSN: 3061-8061, Certificado de Licitud de Título en trámite. Certificado de Licitud de Contenido en trámite.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, colonia La Trinidad, Texcoco 56130, Estado de México. www.nietoeditores.com.mx

www.nietoeditores.com.mx

Revista de Hematología

Volumen 2, enero-diciembre, 2026

CONTENIDO/ CONTENTS

Infecciones por virus oportunistas y su relación con la reconstitución de células CD16+CD56+, CD19+CD20+ y CD8+ en pacientes pediátricos que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos: estudio piloto | **ARTÍCULO ORIGINAL**
Opportunistic viral infections and their relationship with the reconstitution of CD16+CD56+, CD19+CD20+, and CD8+ cells in pediatric patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: A pilot study | **ORIGINAL ARTICLE**
Gerardo López Hernández, Brenda Isabel Torres Archundia, Haydee del Pilar Salazar Rosales, José Luis Salazar Bailón, Irlanda Campos Pérez, Francisco Javier Otero Mendoza, Manuel Enrique Soriano Aguilar, José Manuel Iglesias Eguiluz, Marcela Concepción Caballero Palacios, Andrea Iglesias Amaya

Terapia triple de primera línea en mieloma múltiple: experiencia en vida real | **ARTÍCULO ORIGINAL**
Frontline triplet therapy in newly diagnosed multiple myeloma: Real-world outcomes | **ORIGINAL ARTICLE**
Jobsan A Antunez Castillo, Juan M Cantú Martínez, José J García Salas

Anti-CD38 plus bortezomib or lenalidomide in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: Pooled analysis by cytogenetic risk | **LETTER TO THE EDITOR**
Anti-CD38 con bortezomib o lenalidomida en mieloma múltiple inelegible a trasplante: análisis por riesgo citogenético | **CARTA AL EDITOR**
David Garrido, Johanna Rojas, Manuel Granja, Sergio Lopresti

Pancreatitis por hipertrigliceridemia asociada con linfohistiocitosis hemofagocítica en un paciente con infección por VIH | **CASO CLÍNICO**
Pancreatitis due to hypertriglyceridemia associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with HIV infection | **CLINICAL CASE**
Enrique Antonio Che Ake, Pedro Álvaro Manzanilla Matu, Heidy Beatriz Cabrera Tamayo, Adriana Concepción Rodríguez Riera, Edward Darielle Domínguez González, Juan Carlos Tun Piste, Juan Pablo Colli Heredia

Actividades y perspectivas de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología | **ARTÍCULO DE OPINIÓN**
Activities and prospects of the Mexican Association for the Study of Hematology | **OPINION ARTICLE**
Andrés Gómez De León, Efreen Montaño Figueroa, Pedro A Zárate Rodríguez, Brenda L Acosta Maldonado, Efraín Aquino Fernández, Luis M Villela Martínez, Christian O Ramos Peñafiel, Mayra Oviedo Pell, María E García De León, María de los Ángeles del Campo Martínez

Detección del antígeno CD66c por citometría de flujo de próxima generación y su asociación con el reordenamiento de BCR::ABL1 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B de un hospital de tercer nivel de atención en Monterrey | **ARTÍCULO ORIGINAL**
Detection of the CD66c antigen by next-generation flow cytometry and its association with the BCR::ABL1 rearrangement in B-cell acute lymphoblastic leukemia patients from a third-level hospital in Monterrey | **ORIGINAL ARTICLE**
Francisco Javier Rubio Macías, Luis Paulo Ugarte Peláez, Francisco Buendía Peláez, David Gómez Almaguer

Fe de erratas | **FE DE ERRATAS**
Errata | **ERRATA**
Alexis Nevid Fuentes Otero, Abril Adriana Arellano Llamas, Efreen Horacio Montaño Figueroa

Hemoglobinuria paroxística nocturna de larga evolución: desafíos terapéuticos | **CASO CLÍNICO**
Long history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Therapeutic challenges | **CLINICAL CASE**
Ana K Rodríguez Blanco, Andrea D Medina Alonzo, Mariana B Castillo Góngora, Jorge E Perera Ruiz, Héctor R Estrella Pozo

Trombastenia de Glanzmann desde el nacimiento: diagnóstico temprano y seguimiento clínico en una paciente con sangrado persistente | CASO CLÍNICO
Glanzmann's thrombastenia from birth: Early diagnosis and clinical follow-up in a patient with persistent bleeding | CLINICAL CASE
Jorge Gustavo Rojas Salazar, Julio César Del Hierro Ochoa, Yareli Lizbeth Rojas Salazar, Emiliano Gómez Montañez

Síndrome de Sézary: comunicación de un caso avanzado con diagnóstico tardío | CASO CLÍNICO
Sézary syndrome: Report of an advanced case with delayed diagnosis | CLINICAL CASE
Yareli Lizbeth Rojas Salazar, Jorge Gustavo Rojas Salazar, Emiliano Gómez Montañez, Julio César Del Hierro Ochoa

Consenso Mexicano en Mieloma Múltiple 2026: hacia un manejo estandarizado nacional | CONSENSO
Mexican Consensus on Multiple Myeloma 2026: Toward a nationally standardized management | CONSENSUS
Aline Guillermina Ramírez Alvarado, Alfonso Orozco Collazo, Karla Alexandra Sánchez Hernández, José Luis Álvarez Vera, Brenda Acosta Maldonado, Martha Alvarado Ibarra, Luara Arana Luna, Carolina Balderas Delgado, Yael Cázares Ordóñez, Abdiel Esquivel Aguilar, Carolina García Castillo, Gregorio Ignacio Ibarra, Marco Alejandro Jiménez Ochoa, Félix Gibrant Márquez Villegas, Deborah Martínez Baños, Andrea Iracema Milán Salvatierra, Jessica Nájera Martínez, Itzel Verónica Pedraza Martínez, Alejandro Pérez González, Christian Omar Ramos Peñafiel, María Guadalupe Rodríguez González, Martha Selene Pigeon Estrada, Ubaldo Rafael Valencia Rocha, Yaneth Ventura Enríquez, Pedro Arturo Zárate Rodríguez, Juan Francisco Zazueta Pozos

Repercusión de la deficiencia de hierro en la agudización de la insuficiencia cardiaca en pacientes atendidos en un hospital de segundo nivel de León, Guanajuato | ARTÍCULO ORIGINAL
Impact of iron deficiency on the worsening of heart failure in patients cared at a second level hospital in Leon, Guanajuato | ORIGINAL ARTICLE
Héctor Alejandro González Zepeda, Jorge Alejandro Morales Treviño, Jorge Alberto Jauregui Higuera, José Luis Obregón Zapata, Marisol Silva Vera

Dara-VRd o Dara-Rd en primera línea en pacientes con mieloma no elegibles a trasplante. Una reflexión acerca de los estudios MAIA y CEPHEUS | EDITORIAL
Dara-VRd or Dara-Rd as first-line treatment in myeloma patients ineligible for transplantation. A reflection on the MAIA and CEPHEUS studies | EDITORIAL
David Garrido, Johanna Rojas, Sergio Lopresti

Inmunosupresión y cáncer de piel: riesgo de segundas neoplasias primarias en pacientes con enfermedades hematológicas | CASO CLÍNICO
Immunosuppression and skin cancer: Risk of second primary neoplasms in patients with hematologic diseases | CLINICAL CASE
Katherine López Soto, Itzel Huerta Navarro, Fernando Fernández Varela Gómez, Saulo Mendoza Ramírez, Juan Francisco Zazueta Pozos, Alonso Hernández Company

Púrpura trombocitopénica trombótica con remisión clínica completa | CASO CLÍNICO
Thrombotic thrombocytopenic purpura with complete clinical remission | CLINICAL CASE
Yuneri Gustavo De la Cuesta Bermúdez, María Fernanda Bolaños López, Michelle Faustino Maravilla, Wilfrido Herrera Olivares, Lourdes Esthela Juan Lien Chang

Artículo original
Rev Hematol Mex 2026; 2: e16.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.16

Infecciones por virus oportunistas y su relación con la reconstitución de células CD16+CD56+, CD19+CD20+ y CD8+ en pacientes pediátricos que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos: estudio piloto

Opportunistic viral infections and their relationship with the reconstitution of CD16+CD56+, CD19+CD20+, and CD8+ cells in pediatric patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: A pilot study.

Gerardo López Hernández,[1] Brenda Isabel Torres Archundia,[2] Haydee del Pilar Salazar Rosales,[3] José Luis Salazar Bailón,[4] Irlanda Campos Pérez,[5] Francisco Javier Otero Mendoza,[6] Manuel Enrique Soriano Aguilar,[7] José Manuel Iglesias Eguiluz,[8] Marcela Concepción Caballero Palacios,[3] Andrea Iglesias Amaya[9]

Resumen

OBJETIVO: Evaluar exploratoriamente las asociaciones entre infecciones por virus oportunistas y las concentraciones de subpoblaciones inmunológicas en pacientes pediátricos postrasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio piloto, observacional, retrospectivo y analítico, efectuado en Star Médica Hospital Infantil Privado de la Ciudad de México, de enero de 2016 a diciembre de 2025. La supervivencia general se estimó mediante el método de Kaplan-Meier.
RESULTADOS: Se analizaron de forma preliminar 17 pacientes consecutivos. La edad promedio fue de 6.3 ± 4.4 años; 11 tenían enfermedades malignas. Predominó el modelo haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante (n = 11) y el injerto de médula ósea (n = 15). La falla primaria de prendimiento ocurrió en 3 pacientes. Cinco sujetos tuvieron EICH aguda de grado III-IV, vinculada con la incompatibilidad de sexo (donante mujer-receptor hombre). La media de supervivencia global fue de 81.6 ± 13.8 meses, con una meseta de supervivencia acumulada del 62.5% a partir del mes 51. La distribución de las infecciones virales fue homogénea. El análisis exploratorio de subpoblaciones (NK, CD19+/CD20+, CD8+) mostró tendencias numéricas sin significación estadística ($p \geq 0.05$) debido al tamaño muestral limitado.
CONCLUSIONES: Se sugiere que el programa institucional de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos pediátrico logra una supervivencia prolongada en pacientes que superan las complicaciones iniciales. Debido al tamaño muestral acotado, los análisis de subpoblaciones son de carácter preliminar y tienen riesgo de error tipo II. La ausencia de significación estadística no descarta un vínculo biológico real; se requieren cohortes más grandes para obtener conclusiones definitivas.

[1] Hematología Pediátrica y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Pediatría.
[2] Médico residente en Pediatría. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.
[3] Oncología Pediátrica y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Pediatría.
[4] Hematología Pediátrica y Medicina Transfusional.
[5] Hematología Pediátrica.
[6] Infectología Pediátrica.
[7] Medicina del Enfermo Pediátrico en Estado Crítico.
[8] Traumatología y Ortopedia Pediátrica.
[9] Inmunología, Alergia Clínica Pediátrica y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en Pediatría.

ORCID
https://orcid.org/0000-0002-2586-9031
https://orcid.org/0000-0001-8107-6629
https://orcid.org/0000-0003-3931-6646
https://orcid.org/0000-0001-5777-390X
https://orcid.org/0009-0000-1761-3119
https://orcid.org/0009-0000-7312-1207
https://orcid.org/0000-0001-9365-0261

Recibido: 11 de junio 2026

Aceptado: 15 de octubre 2026

Correspondencia
Gerardo López Hernández
loherge@gmail.com

Este artículo debe citarse como: López-Hernández G, Torres-Archundia BI, Salazar-Rosales HP, Salazar-Bailón JL, et al. Infecciones por virus oportunistas y su relación con la reconstitución de células CD16+CD56+, CD19+CD20+ y CD8+ en pacientes pediátricos que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos: estudio piloto. Hematol Méx 2026; 2: e16. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.16

PALABRAS CLAVE: Trasplante de progenitores hematopoyéticos; reconstitución inmunológica; infecciones virales; supervivencia; pediatría.

Abstract

OBJECTIVE: To exploratorily evaluate the descriptive associations between opportunistic viral infections and immunological subpopulation levels in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).
MATERIALS AND METHODS: A pilot, observational, retrospective, and analytical study, conducted at Star Medica Private Children's Hospital in Mexico City from January 2016 to December 2025. Overall survival was described using the Kaplan-Meier method.
RESULTS: Seventeen consecutive patients were analyzed on a preliminary basis. The mean age was 6.3 ± 4.4 years; 11 had malignant diseases. Haploidentical grafts with post-transplant cyclophosphamide (n = 11) and bone marrow source (n = 15) predominated. The primary graft failure rate occurred in 3 patients. Five subjects had acute GVHD grades III-IV, associated with female-to-male sex mismatch. Mean overall survival was 81.6 ± 13.8 months, reaching a long-term plateau of 62.5% cumulative survival from month 51 onwards. Viral infection distribution was homogeneous. Exploratory analysis of cell subsets (NK, CD19+/CD20+, CD8+) showed numerical trends without statistical significance ($p \geq 0.05$) because of the small sample size.
CONCLUSIONS: The institutional pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation program achieves prolonged survival in patients who overcome initial complications. Because of the limited sample size, immune subpopulation analyses are preliminary and carry a high risk of type II error. The lack of statistical significance does not rule out a true biological link; larger cohorts are required to validate these findings.

KEYWORDS: Hematopoietic stem cell transplantation; Immune reconstitution; Viral infections; Survival; Pediatrics.

ANTECEDENTES

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos constituye hoy en día una opción curativa para un amplio espectro de enfermedades hematológicas malignas y no malignas, así como para determinadas inmunodeficiencias congénitas y errores innatos del metabolismo. Sin embargo, su éxito clínico no se mide únicamente por el prendimiento medular o por la ausencia de recaída, sino, en gran medida, por la calidad y la oportunidad con que el sistema inmunitario del donante se reconstituye en el huésped. La reconstitución inmunológica oportuna y la recuperación funcional del sistema inmunitario del donante son de máxima importancia para la recuperación y la supervivencia a largo plazo de los pacientes luego del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. En condiciones fisiológicas, el sistema inmunitario es el resultado de un proceso de desarrollo de décadas que coordina la generación de linfocitos B y T, la educación tímica, la maduración de células presentadoras de antígeno y la formación de un repertorio de memoria. Después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos, éste debe reconstituirse en meses o años en un huésped previamente acondicionado con quimioterapia, radioterapia o ambas, sometido a inmunosupresión farmacológica continua y,

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.16

con frecuencia, afectado por la enfermedad de injerto contra hospedero.[1]

Esta paradoja –exigir un sistema inmunitario competente en un terreno deliberadamente afectado– explica por qué las infecciones oportunistas, la reactivación viral, las recaídas y la enfermedad de injerto contra hospedero continúan siendo las principales causas de morbilidad y mortalidad no relacionadas con la recaída en el primer año postrasplante de progenitores hematopoyéticos.[2] Las diversas modalidades de trasplante –sangre de cordón umbilical, donantes haploidénticos con ciclofosfamida postrasplante (haplo-PTCy), regímenes de intensidad reducida– han ampliado el acceso al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos para pacientes que antes carecían de donante, pero, al mismo tiempo, se han asociado con inmunodeficiencias prolongadas debido a una reconstitución inmunitaria retardada,[3] lo que motiva la necesidad de comprender mejor el proceso y de diseñar estrategias para optimizarlo.[4]

La recuperación del sistema inmunitario después de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos no es un fenómeno único ni homogéneo: distintas estirpes celulares se reconstituyen en momentos distintos y siguen cinéticas propias. La bibliografía clásica reconoce tres fases temporales que se solapan parcialmente y que tienen una correlación clínica directa con el tipo de complicaciones infecciosas e inmunomediadas que aparecen en cada periodo: la fase aplásica, caracterizada por neutropenia profunda y prolongada hasta que los neutrófilos del donante alcanzan cifras de recuperación ($> 0.5 \times 10^3/\mu L$ de forma sostenida); la fase de prendimiento temprano (día +30 a día +100), donde una vez recuperados los neutrófilos, el paciente entra en la fase de prendimiento, dominada por inmunodeficiencias celulares. Aunque la cifra de leucocitos puede ser normal, en ésta persiste una cantidad reducida de células NK del sistema inmunológico innato, una cantidad reducida y un repertorio sesgado de linfocitos T del sistema adaptativo y una inmunidad humoral todavía no funcional, con linfocitos B circulantes en cifras muy bajas y sin memoria. Este perfil hace al paciente especialmente susceptible a reactivaciones de infecciones virales latentes, en particular de citomegalovirus y del virus de Epstein-Barr, así como a otras infecciones virales (adenovirus, HHV-6, virus BK). Las infecciones fúngicas invasivas tardías –principalmente aspergilosis– también pueden aparecer en este periodo, sobre todo si coexisten enfermedad de injerto contra hospedero aguda y tratamiento esteroideo. La recuperación del compartimento T en esta fase se basa, fundamentalmente, en la expansión periférica homeostática de células T de memoria transferidas en el injerto, impulsada por citocinas (IL-7, IL-15) y por antígenos alogénicos del huésped, más que en la generación tímica *de novo*. Esto explica por qué las diferentes subpoblaciones de linfocitos T en los primeros meses son oligoclonales y sesgadas, y por qué la respuesta frente a antígenos nuevos es deficiente. Y, por último, la fase tardía o posprendimiento (día ≥ 100), en la que se inicia la producción de linfocitos T vírgenes en el timo, lo que marca el comienzo de la verdadera reconstitución del repertorio adaptativo.

En esta última etapa los linfocitos CD8+ se reconstituyen antes que los CD4+, lo que genera la característica inversión del cociente CD4/CD8. Esta cronología no es inflexible y puede prolongarse considerablemente en presencia de factores adversos: enfermedad de injerto contra hospedero activa, tratamiento esteroideo, administración de globulina antitimocito o de anticuerpos monoclonales, como el alemtuzumab, la edad del receptor, haplo-PTCy, trasplante de sangre de cordón umbilical o disparidad en el HLA (*human leukocyte antigen*). Reconocer en qué fase está el paciente es el primer paso para anticipar el riesgo, ajustar la profilaxis y planificar la vigilancia inmunológica. La reconstitución inmunitaria específica contra virus luego del

trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos depende del virus y del subconjunto inmunitario: las respuestas tempranas específicas contra CD4, NK y citomegalovirus protegen contra el citomegalovirus,[5] mientras que la recuperación de CD4 también limita la infección por adenovirus, virus de Epstein-Barr y HHV-6.

El objetivo de este estudio piloto fue describir, de manera exploratoria, la coexistencia de infecciones por virus oportunistas y las tendencias en la cinética cualitativa de la reconstitución inmunológica en pacientes pediátricos postrasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos atendidos en un centro privado de la Ciudad de México. Los objetivos complementarios fueron: examinar la supervivencia general de la cohorte y documentar de forma descriptiva la frecuencia de falla de injerto y el grado de enfermedad de injerto contra hospedero en este subgrupo preliminar de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio piloto, observacional, retrospectivo y analítico, efectuado en Star Médica Hospital Infantil Privado de la Ciudad de México, durante el periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2025. Para el análisis estadístico, los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS (versión 32.0; IBM Corp., Armonk, Nueva York, Estados Unidos). Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Debido al tamaño reducido de la muestra, se descartó el uso de pruebas asintóticas convencionales. La supervivencia general se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del trasplante de progenitores hematopoyéticos hasta la fecha del último seguimiento o el fallecimiento. La supervivencia global se calculó mediante el método de Kaplan-Meier. Se consideró evento la muerte por cualquier causa y los pacientes supervivientes fueron censurados en el último seguimiento. Se calcularon los valores p de la prueba de log-rank para evaluar las diferencias generales en las tasas de supervivencia, así como el riesgo de infección entre los distintos modelos de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Para evaluar la asociación entre las concentraciones de los subtipos celulares y la aparición de la infección viral se usó la prueba exacta de Fisher. Asimismo, se calculó el riesgo relativo (RR) y sus respectivos intervalos de confianza para cuantificar la fuerza de la asociación. En todos los análisis se fijó un valor de significación estadística de $p < 0.05$. El protocolo de este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación de Star Médica Hospital Infantil Privado, bajo el registro y folio oficial CEI-SMHIP-2025-014. Asimismo, cada procedimiento fue dictaminado individualmente por el Subcomité de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos de esta institución. Todos los procedimientos se hicieron en estricto cumplimiento de los principios éticos aplicables; se obtuvo el consentimiento informado por escrito, firmado por los familiares legalmente responsables de los pacientes, previo a la ejecución del trasplante y se garantizó en todo momento la confidencialidad de los datos de los pacientes conforme a la normativa local vigente.

Medidas de soporte

El esquema de profilaxis antimicrobiana administrado consistió en cefepima para la cobertura bacteriana, fluconazol para la fúngica y aciclovir para la viral. A partir del día +5 postrasplante de progenitores hematopoyéticos, se administró factor estimulante de colonias de granulocitos hasta alcanzar un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 0.5 \times 10^3/\mu L$ durante tres días consecutivos.

Evaluación postrasplante

El prendimiento de neutrófilos se definió como el primero de tres días consecutivos en los que

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.16

el recuento absoluto de neutrófilos superó 0.5 x 10^3/µL. El prendimiento del donante se determinó mediante la extracción de ADN genómico y se evaluó la muestra por medio del método de reacción en cadena de la polimerasa para repeticiones cortas en tándem (STR-PCR) a fin de determinar los porcentajes de ADN del donante y del receptor. La vigilancia viral incluyó la detección semanal en sangre total de citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, y en plasma de adenovirus y virus BK mediante un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real desarrollado y realizado por Quest Diagnostics (Secaucus, Nueva Jersey, Estados Unidos) hasta el prendimiento de neutrófilos; posteriormente, de manera quincenal hasta el día +180 y, luego, mensualmente hasta alcanzar la reconstitución inmunológica, siempre y cuando el paciente permaneciera libre de infecciones o de enfermedad de injerto contra hospedero.

Se consideró un valor positivo por PCR cuando se observó un valor de corte ≥ 1000 CP/mL o un incremento ≥ 1 log10 en una semana, independientemente de si el paciente tenía enfermedad viral.

Siempre que fuera necesario, se tomaron cultivos de sangre y de tejido siguiendo las recomendaciones internacionales establecidas para la vigilancia puntual de reactivaciones oportunistas en el paciente trasplantado.[5-8]

La enfermedad de injerto contra hospedero se clasificó según los criterios estándar consensuados por los Institutos Nacionales de Salud (NIH).[9] Se analizaron mensualmente los datos de las subpoblaciones celulares mediante citometría de flujo en sangre periférica, de +30 a +365, o hasta alcanzar valores normales de células NK fenotipo CD16+/CD56+, linfocitos B fenotipo CD19+/CD20+, linfocitos T citotóxicos fenotipo CD8+, el total de células T maduras fenotipo CD3+ y linfocitos T colaboradores fenotipo CD4+. La reconstitución inmunológica se definió cuantitativamente como el número absoluto de células por µL, según la edad del paciente.[10]

Los regímenes de acondicionamiento y los protocolos de profilaxis contra la enfermedad de injerto contra hospedero se seleccionaron institucionalmente en función del diagnóstico del paciente y del origen del injerto. **Cuadro 1**

Para los trasplantes alogénicos procedentes de donantes alternativos (haplo-PTCy y donante no emparentado) se usaron esquemas adaptados al riesgo que incluyeron fármacos como busulfán, treosulfán y globulina antitimocito, complementados con un régimen de inmunosupresión basado en PTCy. En contraste, los receptores de donantes hermanos genéticamente idénticos recibieron acondicionamientos basados en la irradiación corporal total o en busulfán mieloablativo, con ciclosporina A y mini-MTX como prevención primaria de enfermedad de injerto contra hospedero.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se admitieron consecutivamente 17 pacientes para trasplante de progenitores hematopoyéticos, que se incluyeron en el análisis final. La edad promedio al momento del trasplante fue de 6.3 ± 4.4 años. Respecto de la distribución por sexo, 8 eran varones y 9 mujeres. La mayoría de los pacientes tenía una enfermedad hematológica maligna (n = 11), que incluyó: leucemia linfoblástica aguda (n = 5), leucemia mieloblástica aguda (n = 5) y leucemia mielocítica crónica (n = 1). Los casos restantes correspondieron a enfermedades no malignas (n = 6): anemia aplásica muy grave (n = 2) y anemia de Diamond-Blackfan, síndrome de Shwachman-Diamond, drepanocitosis e inmunodeficiencia combinada grave con un caso cada uno.

La evaluación del injerto mostró una mediana de la dosis de células CD34+ de 4.93 x 10^6/kg

Cuadro 1. Regímenes de acondicionamiento y profilaxis de enfermedad de injerto contra hospedero según el diagnóstico clínico y el tipo de donante en la cohorte piloto

Diagnóstico	Tipo de donador	Régimen de acondicionamiento	Profilaxis contra la enfermedad de injerto contra hospedero
Leucemia linfoblástica aguda	Haplo-PTCy	Fludarabina 150 mg/m² + ciclofosfamida 29 mg/kg + irradiación corporal total 200 cGy	Ciclofosfamida postrasplante + tacrolimus + metotrexato a dosis bajas
	Donador hermano idéntico	Irradiación corporal total 12 Gy + tiotepa 10 mg/kg + ciclofosfamida 120 mg/kg	Ciclosporina A + metotrexato a dosis bajas
Leucemia mieloblástica aguda	Haplo-PTCy	Busulfán (dosis según peso) + fludarabina 160 mg/m²	Ciclofosfamida postrasplante + tacrolimus + metotrexato a dosis bajas
	Donador hermano idéntico	Busulfán (dosis según peso) + ciclofosfamida 120 mg/kg	Metotrexato a dosis bajas + ciclosporina A
	Donador no relacionado	Busulfán (dosis según peso) + fludarabina 160 mg/m²	Ciclofosfamida postrasplante + tacrolimus + metotrexato a dosis bajas
Anemia aplásica grave	Haplo-PTCy	Globulina antitimocito 4.5 mg/kg + fludarabina 150 mg/m² + ciclofosfamida 29 mg/kg + irradiación corporal total 400 cGy	Ciclofosfamida postrasplante + metotrexato a dosis bajas + tacrolimus
Anemia de Diamond-Blackfan	Donador no relacionado	Busulfán (dosis según peso) + fludarabina 160 mg/m² + globulina antitimocito 11.25 mg/kg	Ciclofosfamida postrasplante + tacrolimus + metotrexato a dosis bajas
Anemia de Shwachman-Diamond	Haplo-PTCy	Busulfán (dosis según peso) + ciclofosfamida 120 mg/kg + globulina antitimocito 11.25 mg/kg	Ciclofosfamida postrasplante + ciclosporina A + metotrexato a dosis bajas
Anemia de células falciformes	Donador no relacionado	Tiotepa 10 mg/kg + treosulfán 14 g/m² + fludarabina 140 mg/m² + globulina antitimocito 7.5 mg/kg	Ciclofosfamida postrasplante + tacrolimus + metotrexato a dosis bajas
Inmunodeficiencia combinada grave	Donador no relacionado	Fludarabina 160 mg/m² + treosulfán 14 g/m² + globulina antitimocito 15 mg/kg	Ciclofosfamida postrasplante + tacrolimus + metotrexato a dosis bajas

Haplo-PTCy: haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante.

(intervalo: 1.14-14.76) y una mediana de células nucleadas totales de 5.00 x 10^8/kg (intervalo: 2.44-10.63). En relación con la compatibilidad ABO, el isogrupo predominó en 12 casos. Finalmente, la estratificación de riesgo de infección por citomegalovirus clasificó a la mayoría de los pacientes en riesgo intermedio (n = 13). **Cuadro 2**

De los 17 pacientes, 3 tuvieron falla primaria de injerto; de éstos, dos fallecieron durante la fase de aplasia por choque séptico (uno secundario a *Pseudomonas aeruginosa* al día +15 y otro por infección fúngica invasiva por *Fusarium petroliphilum* al día +72). **Figura 1**

El paciente restante con falla primaria (paciente 2) tuvo recuperación autóloga y permaneció con vida hasta la fecha del último seguimiento. En los 14 pacientes restantes que mostraron prendimiento, la mediana del tiempo de prendimiento fue de 16.5 días (intervalo: 15-36 días; media ± DE: 19.4 ± 6.3 días). Al estratificar según el origen de los progenitores hematopoyéticos, el tiempo de prendimiento se distribuyó de la siguiente manera: médula ósea (n = 12): mediana

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.16

Cuadro 2. Características demográficas, clínicas y del injerto en la población preliminar de estudio (n = 17)

Característica	Pacientes, n o valor
Edad al trasplante (años), media ± DE	6.3 ± 4.4
Sexo	
Hombres	8
Mujeres	9
Diagnóstico clínico	
Enfermedades hematológicas malignas	11
Leucemia linfoblástica aguda	5
Leucemia mieloblástica aguda	5
Leucemia mielocítica crónica	1
Enfermedades no malignas	6
Anemia aplásica muy grave	2
Anemia de Diamond-Blackfan	1
Síndrome de Shwachman-Diamond	1
Drepanocitosis (hemoglobina SS)	1
Inmunodeficiencia combinada grave	1
Tipo de donador	
Haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante	11
No emparentado	4
Emparentado	2
Origen de progenitores hematopoyéticos	
Médula ósea	15
Sangre periférica	2
Dosis celular infundida/kg receptor, mediana (intervalo)	
CD34+ 10^6/kg receptor	4.93 (1.14-14.76)
Células nucleadas totales 10^8/kg†	5.00 (2.44-10.63)
Compatibilidad ABO	
Isogrupo	12
Incompatibilidad mayor	5
Incompatibilidad menor	0
Estratificación de riesgo de infección por citomegalovirus	
Bajo	2
Intermedio	13
Alto	2

†Variable calculada con base en los 14 registros de células nucleadas totales proporcionados.

de 17 días (intervalo: 15-36 días; media ± DE: 20.1 ± 6.7 días); sangre periférica (n = 2): mediana de 15.5 días (intervalo: 15-16 días; media ± DE: 15.5 ± 0.7 días).

Contrarreferencia temprana de un paciente

Uno de los pacientes con prendimiento mieloide y quimerismo completo fue contrarreferido con éxito a su hospital de referencia para continuar con su seguimiento clínico ambulatorio a los dos meses postrasplante de progenitores hematopoyéticos (día +60).

Enfermedad de injerto contra hospedero

De los 17 pacientes, 5 tuvieron enfermedad de injerto contra hospedero aguda (EICH-a) de grados III-IV. En todos estos casos el origen de los progenitores hematopoyéticos fue la médula ósea. Los pacientes afectados por EICH-a grave recibieron una dosis mediana de células infundidas de 6.78 x 10^6 células CD34+/kg (intervalo: 2.75-11.7) y una dosis mediana de 4.66 x 10^8 células nucleadas totales (CNT)/kg (intervalo: 4.00-10.42). En cuanto a las características del trasplante de este subgrupo, el modelo predominante fue el haplo-PTCy (n = 4). El caso restante correspondió a un modelo de donante emparentado con incompatibilidad de sexo (donante mujer; receptor hombre). Respecto de la indicación clínica, cuatro pacientes tenían una enfermedad hematológica maligna y uno cursaba con anemia aplásica muy grave.

En la evolución clínica de los cinco pacientes que padecieron EICH-a, dos evolucionaron hacia una forma de EICH crónica (EICH-c) de grado grave y de extensión difusa: el primero tuvo afectación pulmonar por síndrome de bronquiolitis obliterante asociado con cambios cutáneos esclerodermiformes (morfea), mientras que el segundo padeció una afección cutánea con un patrón de liquen escleroso-*like*. Dos pacientes lograron el alivio completo del cuadro agudo

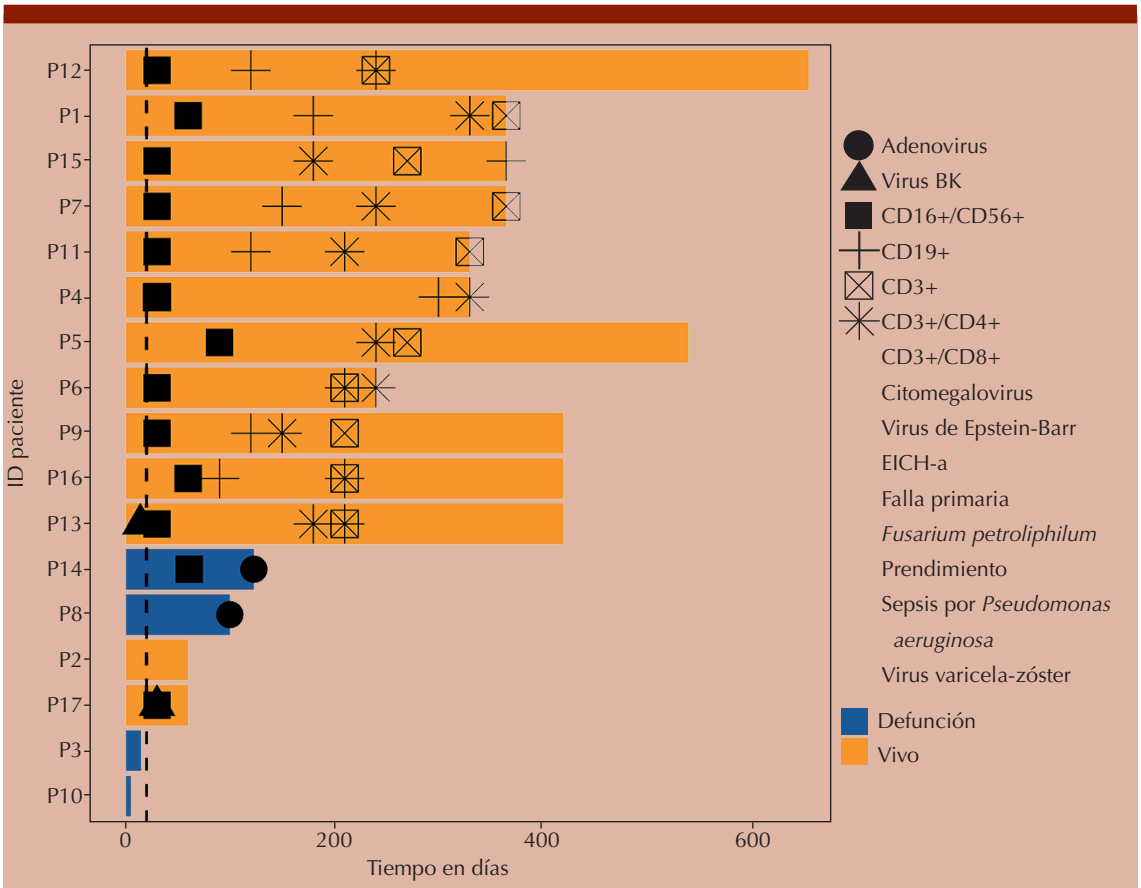


Figura 1. Cronología clínica longitudinal y manifestación de eventos clínicos individuales de la cohorte total postrasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (*swimmer plot*, n = 17).
Representación gráfica de la secuencia temporal de eventos clínicos para la totalidad de la población pediátrica evaluada consecutivamente en el estudio piloto. Cada barra horizontal representa la trayectoria longitudinal de un paciente individual; la longitud de la barra cuantifica el tiempo de seguimiento neto en días (eje horizontal: 0 a 665 días postrasplante). Los colores de las barras diferencian el estado clínico final de los sujetos (naranja: vivos-censurados; azul: defunciones). Los símbolos geométricos e iconos superpuestos identifican el día de aparición de las complicaciones y los marcadores clínicos de control: prendimiento hematopoyético mieloide de neutrófilos, reactivación viral por patógenos específicos (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, BK, adenovirus o varicela-zóster), diagnóstico de enfermedad de injerto contra hospedero aguda (EICH-a), aparición de manifestaciones de EICH crónica (EICH-c) pulmonar o cutánea, y el momento cuantitativo de reconstitución de las subpoblaciones celulares por citometría de flujo.
Los paneles ilustran con claridad la secuencia temporal y transparencia de la cohorte:
Pacientes P3, P10, P8 y P14: muestran el cese abrupto de la barra horizontal en color de defunción, identificando los dos decesos tempranos en fase de aplasia medular (P3 al día +15 por *Pseudomonas aeruginosa* y P10 al día +72 por *Fusarium petroliphilum*) frente a las dos muertes posprendimiento medular (P8 al día +102 y P14 al día +125) por infecciones oportunistas graves por adenovirus.
Paciente P2: ilustra la barra de seguimiento abreviada tras documentarse falla primaria del injerto al día +30; subsecuentemente se registra una recuperación autóloga libre de desenlace fatal.
Paciente P12: muestra una barra de seguimiento extendida que permite integrar la reactivación tardía por virus varicela-zóster ocurrida al día +655 postrasplante.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.16

sin evolución crónica documentada, mientras que el paciente restante de este subgrupo tuvo un desenlace fatal debido a una complicación infecciosa oportunista concomitante. **Figura 1**

Mortalidad infecciosa asociada con el trasplante

En el seguimiento clínico posterior al prendimiento mieloide, 2 de 14 pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas oportunistas graves (**Figura 1**). El primer deceso ocurrió a los 102 días postrasplante de progenitores hematopoyéticos (paciente 8) debido a una neumonía por adenovirus en el contexto de inmunosupresión profunda secundaria al tratamiento de la EICH-a grado III. El segundo caso se registró a los 125 días postrasplante de progenitores hematopoyéticos (paciente 14), secundario a un cuadro de neumonía por adenovirus.

Pacientes con reactivaciones virales y reconstitución inmunológica

De los pacientes a quienes se les practicó el trasplante de progenitores hematopoyéticos con seguimiento en nuestro hospital, un subgrupo de 11 completó el seguimiento longitudinal al año de evaluación (**Figura 2**). De éstos, 9 padecieron alguna infección viral oportunista que superó el umbral clínico establecido (≥ 1000 CP/mL), mientras que 2 pacientes (1 y 15) permanecieron libres de viremia detectable. **Figura 2A y J**

Entre los 9 pacientes que tuvieron complicaciones infecciosas, se identificó una distribución homogénea de virus oportunistas. El citomegalovirus y el virus BK fueron los agentes más frecuentes, que afectaron a 3 y a 2 pacientes infectados, respectivamente. Le siguieron en frecuencia el virus de Epstein-Barr (n = 2), el varicela-zóster (n = 1, documentado de forma tardía al día +655) y el adenovirus en el paciente restante. La distribución proporcional de estos agentes no mostró variaciones clínicamente significativas entre los subgrupos.

Ante la detección de una carga viral que hubiera superado el umbral clínico establecido, el tratamiento se basó en protocolos de terapia anticipada. En caso de confirmarse replicación activa o reactivación por citomegalovirus, se inició tratamiento antiviral dirigido con ganciclovir por vía intravenosa. Para el tratamiento de las complicaciones asociadas con el virus BK, el esquema terapéutico consistió en la administración conjunta de leflunomida y ciprofloxacino. Debido a la falta de una terapia antiviral específica de acceso universal para el control de adenovirus, la atención de éste se limitó estrictamente a medidas de soporte clínico. De manera complementaria a la terapia antiviral dirigida, todos los pacientes que tuvieron viremia activa recibieron un ajuste del esquema de inmunosupresión, acompañado de la administración de una dosis sustitutiva de inmunoglobulina intravenosa como estrategia de inmunomodulación y soporte humoral.

Al analizar el subgrupo de células NK (CD16+CD56+), 5 pacientes con concentraciones bajas mostraron infección viral, frente a los 4 pacientes con concentraciones normales. El cálculo del riesgo relativo (RR) arrojó un valor de 0.71, lo que sugiere una menor incidencia aparente en el grupo con concentraciones disminuidas; sin embargo, la prueba exacta de Fisher confirmó que esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0.491).

En el grupo de células B (CD19+CD20+) se observó que, de los 3 pacientes con recuento por debajo de lo normal, dos padecieron infección y uno no; en contraste, de los 8 pacientes con recuento normal, 7 se infectaron y 1 no. Lo anterior se tradujo en un RR de 0.76 (prueba exacta de Fisher, p = 0.491). En cuanto a las concentraciones de células CD8+, 3 individuos con valores bajos tuvieron infección, frente a

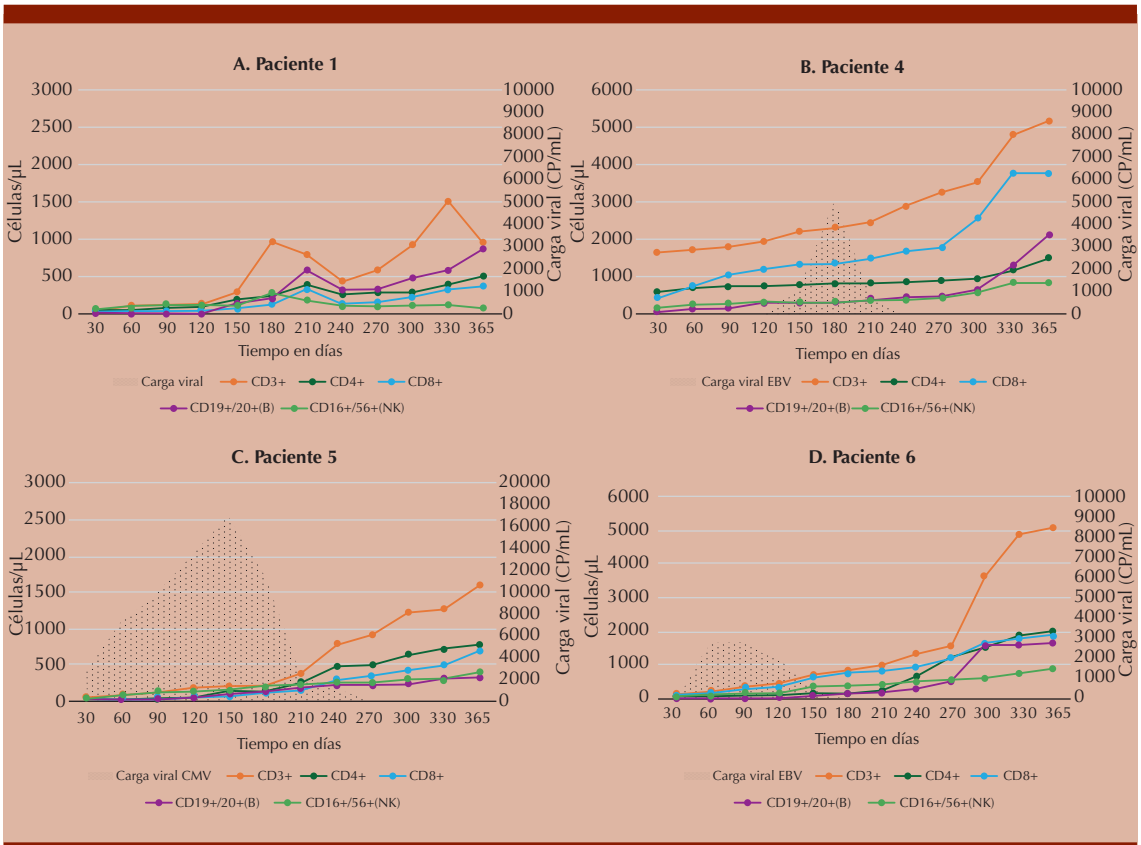


Figura 2. Análisis longitudinal individualizado de la cinética cuantitativa de la reconstitución inmunológica y su relación con eventos de reactivación viral postrasplante (continúa en la siguiente página)

los 6 del grupo con valores normales, lo que generó un RR de 0.60 (prueba exacta de Fisher, p = 0.182). Los datos detallados de la distribución celular y los estadísticos de riesgo se muestran en el **Cuadro 3**.

Análisis de supervivencia global

El análisis de supervivencia general de Kaplan-Meier determinó una media de vida de 81.6 ± 13.8 meses (IC95%: 54.5-108.8). Al término del periodo de seguimiento, la probabilidad de supervivencia acumulada se estabilizó en 62.5% y se mantuvo en una meseta constante a partir del mes 51 (**Figura 3**). Debido a que la meseta de la curva se mantuvo por encima del percentil 50, no fue posible calcular estadísticamente la mediana del tiempo de supervivencia.

DISCUSIÓN

La tasa de falla primaria de prendimiento observada en este estudio piloto de 17 pacientes fue del 17.6% y está en los rangos reportados en trasplantes que incluyen un porcentaje significativo de enfermedades no malignas. Los pacientes con síndromes de insuficiencia medular, como la anemia aplásica muy grave, el síndrome de Shwachman-Diamond y la anemia de Diamond-Blackfan, con frecuencia están previamente

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.16

Revista de Hematología

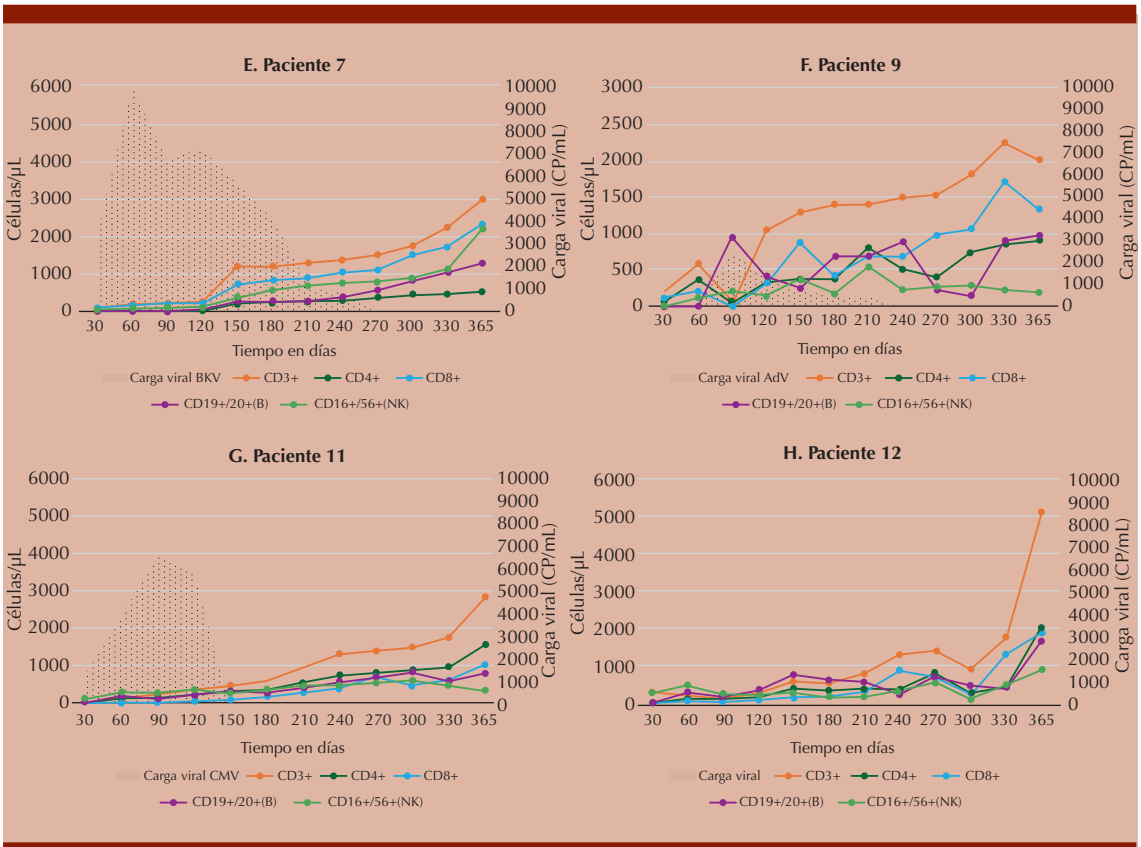


Figura 2. Análisis longitudinal individualizado de la cinética cuantitativa de la reconstitución inmunológica y su relación con eventos de reactivación viral postrasplante (continúa en la siguiente página)

aloinmunizados debido a regímenes transfusionales crónicos, lo que incrementa el riesgo de rechazo inmunológico del injerto.[11-14]

Dos de las pérdidas registradas durante el periodo de aplasia profunda no se asociaron con fallas técnicas del procedimiento, sino con la agresividad de infecciones oportunistas documentadas tempranamente. La sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* es una de las emergencias de mayor mortalidad en el paciente pediátrico neutropénico. Asimismo, el aislamiento de *Fusarium petroliphilum* subraya el desafío clínico emergente que representan los hongos filamentosos hialinos. El género *Fusarium* tiene una alta resistencia intrínseca a los azoles tradicionales y una mortalidad que varía del 80 al 90% en pacientes con aplasia prolongada, lo que coincide con la bibliografía internacional, en la que el aclaramiento fúngico es prácticamente imposible sin la recuperación total de los neutrófilos.[15-18]

La incidencia de EICH-a de grados III-IV en este estudio fue del 29.4%. Aunque el esquema haplo-PTCy ha revolucionado la medicina al atenuar la enfermedad de injerto contra hospedero mediado por disparidad en el HLA, la aparición de formas graves sigue estando fuertemente ligada a variables del injerto y del binomio. En esta serie, todos los pacientes

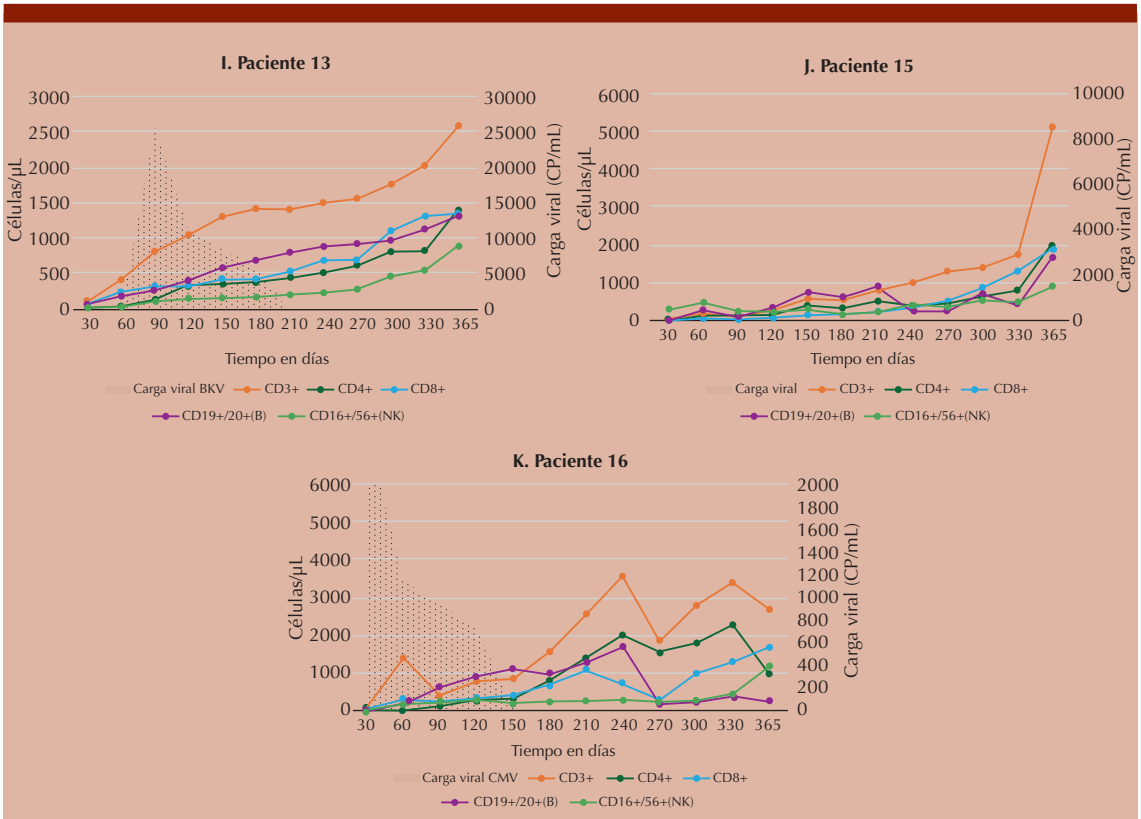


Figura 2. Análisis longitudinal individualizado de la cinética cuantitativa de la reconstitución inmunológica y su relación con eventos de reactivación viral postrasplante.
Evolución de las subpoblaciones linfocitarias y su asociación temporal con la carga viral total combinada en 11 pacientes pediátricos durante los primeros 365 días tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos. El eje vertical izquierdo representa los recuentos absolutos de las subpoblaciones celulares (células/µL), evaluadas mensualmente mediante citometría de flujo y representadas por líneas continuas de color: linfocitos T totales (CD3+, línea naranja), linfocitos T cooperadores (CD4+, línea verde), linfocitos T citotóxicos (CD8+, línea azul), linfocitos B (CD19+, línea morada) y células NK (CD16+/CD56+, línea verde claro). El eje vertical derecho detalla la carga viral (en escala de copias/mL), cuantificada mediante PCR en tiempo real y representada por el área sombreada-punteada de fondo. El eje horizontal cuantifica de forma homóloga el tiempo en días de control protocolario (de +30 a +365).
Los paneles ilustran de forma descriptiva el carácter exploratorio de la cohorte analizada de la siguiente manera: *Paneles A y J (pacientes 1 y 15):* pacientes que completaron el periodo de seguimiento de 12 meses, libres de viremia activa detectable y con perfiles estables de reconstitución.
Paneles B, C, D, E, F, G, H, I y K (pacientes 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13 y 16): pacientes que padecieron infección o reactivación viral por patógenos específicos (citomegalovirus, virus Epstein-Barr, BK o adenovirus); se demuestra que las cargas virales superiores al umbral clínico estuvieron precedidas y acompañadas por linfopenia grave (principalmente asociadas con nadires críticos de células NK y linfocitos T CD8+); el aclaramiento viral se logró posterior al aumento cuantitativo de la inmunidad celular hacia el segundo semestre postrasplante.
Panel H (paciente 12): paciente que no mostró replicación viral activa durante la ventana de evaluación de los primeros 365 días, debido a que el evento clínico documentado por virus varicela-zóster ocurrió de forma tardía al día +655 postrasplante y se manifestó en un escenario de reconstitución inmunológica cuantitativa ya consolidada y previamente evidenciada durante el primer año. **Figura 3**
EBV: virus de Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus; BKV: virus BK; AdV: adenovirus.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.16

Revista de Hematología

Cuadro 3. Análisis exploratorio de la frecuencia de infecciones virales según los valores de subpoblación de linfocitos postrasplante (n = 11)

Marcador celular inmunofenotipo	Con infección viral, n	Sin infección viral, n	Total, n	Riesgo relativo (RR)	Intervalo de confianza (IC95%)	Resultado (prueba de Fisher)
Células NK (CD16+CD56+)						0.491
Bajo	5	2	7	0.71	[0.45, 1.14]	
Normal	4	0	4	1.00		
Células B (CD19+CD20+)						0.491
Bajo	2	1	3	0.76	[0.33, 1.77]	
Normal	7	1	8	1.00		
Células CD8+						0.182
Bajo	3	2	5	0.60	[0.29, 1.23]	
Normal	6	0	6	1.00		

Nota: el cálculo del riesgo relativo (RR) se muestra con fines estrictamente descriptivos para la muestra analizada y, debido al carácter piloto del estudio y el tamaño muestral acotado, no constituye una estimación probabilística de riesgo generalizable.

con EICH grave recibieron médula ósea como origen de progenitores hematopoyéticos. Si bien ésta contiene una menor carga de células T alogénicas en comparación con la sangre periférica, las variaciones en las dosis de células nucleadas totales infundidas observadas en estos casos pudieron influir en una cinética de reconstitución inmunológica cualitativamente distinta.[19] Un hallazgo de alto valor clínico en esta serie fue la EICH-a grave, seguida de progresión a EICH-c, con fenotipo y afectación pulmonar por bronquiolitis obliterante. Este grave comportamiento inmunológico se observó claramente en el binomio con incompatibilidad de sexo, fenómeno ampliamente respaldado por los datos del *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR), que demuestran que los linfocitos T de donantes femeninas tienen memoria inmunológica persistente contra los antígenos de histocompatibilidad menores codificados en el cromosoma Y (antígenos H-Y) del receptor varón. Esta aloinmunización previa da lugar a una tormenta de citocinas hiperagudas que rompen la tolerancia inmunológica, lo que explica la evolución hacia secuelas fibróticas crónicas y graves en la piel y los pulmones.[19,20]

El análisis de riesgo relativo mostró tendencias numéricas preliminares que difieren de los patrones reportados en la bibliografía clásica, que ubica al grupo con recuentos normales de células NK y CD8+ en un 100% de incidencia acumulada de infección. No obstante, al aplicar la prueba exacta de Fisher a estas asociaciones, se confirmó que las discrepancias observadas carecen de significación estadística ($p \geq 0.05$). Esta limitación es inherente a la naturaleza exploratoria de este estudio piloto y al tamaño muestral acotado (n=11 en el subanálisis de inmunocompetencia), donde el comportamiento clínico de una cantidad muy reducida de individuos influye drásticamente en los porcentajes e impide generalizar o extrapolar estimaciones de riesgo predictivo a la población general.

Metodológicamente se reconoce un elevado riesgo de incurrir en un error tipo II (falso negativo); por consiguiente, la ausencia de significación estadística bajo este diseño descriptivo no refuta

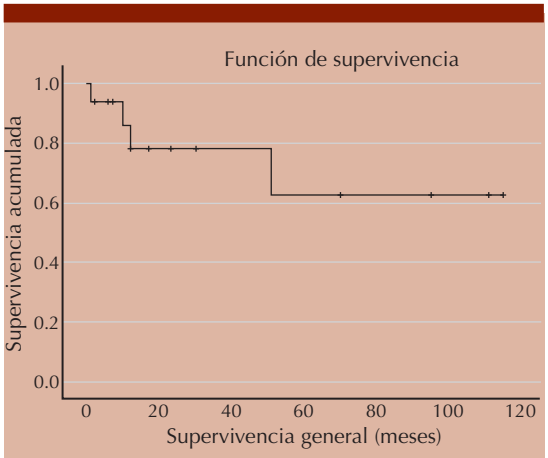


Tabla de sujetos en riesgo							
Meses	0	20	40	60	80	100	120
Nº riesgo	17	8	5	4	3	2	0

Figura 3. Supervivencia global acumulada de la cohorte (n = 17). Estimación mediante curvas de Kaplan-Meier con estabilización en meseta (62.5% de supervivencia) a partir del mes 51. Los números en riesgo en los puntos de corte principales se incluyen debajo del eje horizontal para contextualizar la precisión de la estimación estadística frente al tamaño muestral.

ni descarta la existencia de un vínculo biológico real entre los marcadores celulares y la susceptibilidad viral en el escenario postrasplante de progenitores hematopoyéticos. Estos hallazgos deben ser interpretados estrictamente como observaciones preliminares de un centro único, cuya principal utilidad radica en proveer una base descriptiva inicial que fundamente y guíe el diseño de futuras investigaciones multicéntricas con un poder estadístico adecuado.

La distribución y la proporción de las especies virales identificadas fueron homogéneas entre los pacientes de la cohorte. Esta similitud metodológica reduce la variabilidad del comportamiento clínico del evento, lo que permite un análisis más estandarizado de la respuesta inmunitaria mediada por células NK, CD19+/CD20+ y CD8+.[21,22] La cohorte de este estudio demostró una meseta de supervivencia general prolongada del 62.5% a partir de los 51 meses de seguimiento. Esta estabilización tardía de la curva es un comportamiento clínico característico y muy favorable en el trasplante alogénico pediátrico, lo que sugiere que los pacientes que superan las barreras críticas iniciales del primer año (como la enfermedad de injerto contra hospedero aguda grave y las infecciones oportunistas) logran una tolerancia inmunológica a largo plazo. Metodológicamente, la persistencia de esta meseta por encima del 50% impidió calcular la mediana de supervivencia, lo que refuerza el éxito clínico a largo plazo de la intervención a pesar de las complicaciones iniciales documentadas.

La exclusión de las células CD4+ en el enfoque principal de este estudio piloto –a pesar de ser una de las subpoblaciones más importantes del sistema inmunitario– se debe a razones cinéticas, fisiopatológicas y de diseño metodológico específicas del periodo postrasplante inmediato.[23,24] Las células CD4+ dependen directamente del timo para su maduración. Luego del acondicionamiento y el uso de seroterapia (como la globulina antitimocito), el timo pediátrico sufre una involución temporal grave, lo que hace que las células CD4+ tarden meses o incluso más de un año en alcanzar concentraciones funcionales mínimas.[25] Al tratarse de un estudio piloto, lo habitual es evaluar entre los días 30 y 100 postrasplante. En ese intervalo de tiempo, el recuento de CD4+ en prácticamente todos los pacientes es cercano a cero, lo que impide detectar diferencias estadísticas o asociaciones significativas con las infecciones tempranas.[23,24,26] Los virus estudiados (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus BK) son controlados, principalmente, mediante mecanismos de destrucción celular directa. Si bien las células CD4+ coordinan la respuesta inmunitaria, en el contexto agudo del postrasplante, la ausencia o presencia de células NK y CD8+ define de forma más inmediata si el paciente podrá frenar la replicación viral o padecer una enfermedad orgánica grave.[23,27,28,29]

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.16

CONCLUSIONES

El esquema de trasplante de progenitores hematopoyéticos implementado en nuestra institución demuestra ser viable en este escenario piloto porque se documenta una tasa de supervivencia global acumulada a largo plazo del 62.5% con una estabilidad clínica sostenida durante los primeros cuatro años de seguimiento. Las principales barreras clínicas identificadas se concentraron durante el periodo de aplasia profunda, periodo en el que la mortalidad temprana se vinculó con complicaciones infecciosas causadas por patógenos oportunistas de alta agresividad y resistencia intrínseca, sin evidencias de fallas técnicas en el procedimiento. Si bien el análisis descriptivo sugirió una menor incidencia aparente de infección viral en los pacientes con recuentos celulares disminuidos, los valores de p obtenidos ($p \geq 0.05$) confirman que estas diferencias carecen de significación estadística y no permiten establecer asociaciones causales. Debido a la naturaleza retrospectiva, unicéntrica y, fundamentalmente, al tamaño muestral acotado de esta cohorte preliminar, el estudio carece de la potencia estadística necesaria para estimar riesgos probabilísticos. Por lo tanto, estos resultados deben considerarse estrictamente descriptivos y exploratorios que sirven como base y un precedente metodológico útil para el desarrollo de futuras investigaciones prospectivas y multicéntricas.

DECLARACIONES

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento externo.

Contribución de los autores

Todos los autores hicieron una contribución significativa al trabajo presentado, ya sea en la concepción, el diseño del estudio, la ejecución, la adquisición de datos, el análisis y la interpretación, o en todas estas áreas; participaron en la redacción, revisión o revisión crítica del artículo; dieron su aprobación final a la versión que se publicará; acordaron la revista a la que se envió el artículo; y aceptan ser responsables de todos los aspectos del trabajo.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento al personal médico y de enfermería del servicio de Hemato-Oncología y Trasplante de Médula Ósea de Star Médica Hospital Infantil Privado, así como al equipo del laboratorio y del banco de sangre. Asimismo, agradecemos especialmente a los pacientes y a sus familias por su confianza al permitirnos darles atención y estudiar los efectos del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

REFERENCIAS

1. Ljungman P. Immune impairment and predisposition to infection in graft-versus-host disease. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. Stem Cell Transplant 2013; 7 (1): 359-364.
2. Justiz Vaillant AA, Modi P, Mohammadi O. Graft-versus-host disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
3. Meyer T, Maas-Bauer K, Wäsch R, et al. Immunological reconstitution and infections after alloHCT - a comparison between post-transplantation cyclophosphamide, ATLG and non-ATLG based GvHD prophylaxis. Bone Marrow Transplant 2025; 60 (3): 286-296. https://doi.org/10.1038/s41409-024-02474-1
4. Teshima T, Boelens JJ, Matsuoka KI. Novel insights into GVHD and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Cell Ther 2023; 6 (2): 42-48. https://doi.org/10.31547/bct-2022-023
5. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis 2019; 19 (8): e260-e272. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0
6. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. Haematologica 2016; 101 (7): 803-11. https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144428
7. González-Vicent M, Verna M, Pochon C, et al. Current practices in the management of adenovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in Europe: The AdVance study. Eur J Haematol 2019; 102 (3): 210-217. https://doi.org/10.1111/ejh.13194

8. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother 2018; 73 (1): 12-21. https://doi.org/10.1093/jac/dkx324
9. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21 (3): 389-401.e1. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001
10. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. J Pediatr 1997; 130 (3): 388-93. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70200-2
11. Kotb A, Alzahrani H, Alahmari A, et al. Incidence and risk factors for secondary graft failure in uniformly treated patients with severe aplastic anemia receiving fludarabine and cyclophosphamide for conditioning and matched sibling bone marrow graft as stem cell source. Cytotherapy 2023; 25 (12): 1331-1337. https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.08.009
12. Valcárcel D, Sánchez-Ortega I, Sureda A. Graft failure. 2024 Apr 11. En: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al., editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th edition. Cham (CH): Springer; 2024. Capítulo 41.
13. Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. Leukemia 2015; 29 (8): 1754-62. https://doi.org/10.1038/leu.2015.75
14. Nimmana BK, Penney SW. Aplastic anemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
15. Gantner A, Hagemann JB, Grüner B, et al. Disseminated fusariosis after allogenic hematopoietic stem cell transplantation: case report. Infection 2025; 53 (2): 727-731. https://doi.org/10.1007/s15010-024-02376-w
16. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and Fusarium infection. Cancer 2003; 98 (2): 315-9. https://doi.org/10.1002/cncr.11510
17. Tung Ong L. Clinical characteristics and outcomes of *Fusarium* infections in adult patients after hematopoietic stem cell transplantation: A meta-summary of case reports. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2024; 17 (3): 168-175. https://doi.org/10.4103/hemoncstem.HEMONCSTEM-D-24-00009
18. Mata JR, Zahurak M, Rosen N, et al. Graft failure incidence, risk factors, and outcomes in patients undergoing non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. Transplant Cell Ther 2024; 30 (6): 588-596. https://doi.org/10.1016/j.jtct.2024.03.018
19. Nakasone H, Sahaf B, Tian L, Wang T, et al. Presensitization to HY antigens in female donors prior to transplant is not associated with male recipient post-transplant HY antibody development nor with clinical outcomes. Haematologica 2016; 101 (1): e30-3. https://doi.org/10.3324/haematol.2015.134551
20. Kumar AJ, Kim S, Hemmer MT, Arora M, et al. Graft-versus-host disease in recipients of male unrelated donor compared with parous female sibling donor transplants. Blood Adv 2018; 2 (9): 1022-1031. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017013052
21. Serdar CC, Cihan M, Yücel D, Serdar MA. Sample size, power, and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical, and laboratory studies. Biochem Med 2021; 31 (1): 010502. https://doi.org/10.11613/BM.2021.010502
22. Thiese MS, Ronna B, Ott U. P value interpretations and considerations. J Thorac Dis 2016; 8 (9): E928-E931. https://doi.org/10.21037/jtd.2016.08.16
23. Belinovski AR, Pelegrina PD, Lima ACM, et al. Immune reconstitution after allogenic stem cell transplantation: An observational study in pediatric patients. Hematol Transfus Cell Ther 2023; 45 (2): 235-244. https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.05.008
24. Hoare RL, Veys P, Klein N, et al. Predicting CD4 T-cell reconstitution following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Clin Pharmacol Ther 2017; 102 (2): 349-357. https://doi.org/10.1002/cpt.621
25. Bae KW, Kim BE, Koh KN, et al. Factors influencing lymphocyte reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. Korean J Hematol 2012; 47 (1): 44-52. https://doi.org/10.5045/kjh.2012.47.1.44
26. Szabolcs P, Niedzwiecki D. Immune reconstitution after unrelated cord blood transplantation. Cytotherapy 2007; 9 (2): 111-22. https://doi.org/10.1080/14653240701231014
27. Yanir A, Schulz A, Lawitschka A, et al. Immune reconstitution after allogeneic haematopoietic cell transplantation: From observational studies to targeted interventions. Front Pediatr 2022; 9: 786017. https://doi.org/10.3389/fped.2021.786017
28. Mehta RS, Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. Virulence 2016; 7 (8): 901-916. https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1208866
29. Ogonek J, Kralj Juric M, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Front Immunol 2016; 7: 507. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00507

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.16

Artículo original
Rev Hematol Mex 2026; 2: e20.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.20

Terapia triple de primera línea en mieloma múltiple: experiencia en vida real

Frontline triplet therapy in newly diagnosed multiple myeloma: Real-world outcomes.

Jobsan A Antunez Castillo, Juan M Cantú Martínez, José J García Salas

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la tasa de respuesta global, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple tratados con terapia triple de primera línea.
MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectiva efectuado en la UMAE 71 del IMSS, Torreón, Coahuila, México. Se incluyeron pacientes adultos con mieloma múltiple tratados con terapia triple entre enero de 2020 y diciembre de 2024. La respuesta se evaluó según los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma (IMWG).
RESULTADOS: Se incluyeron 65 pacientes con edad media de 59.5 ± 11.6 años; 34 eran hombres. Los esquemas más indicados fueron ciclofosfamida, talidomida y dexametasona ([CTD] n = 26), bortezomib-lenalidomida-dexametasona ([VRd] n = 13) y carfilzomib-lenalidomida-dexametasona ([KRd] n = 10). La tasa de respuesta global fue de 78.5%. Las tasas de respuesta por esquema fueron: KRd 90%, VRd 84.6%, CTD 76.9% y MPT (melfalán-prednisona-talidomida) 58.3%. La distribución de respuestas difirió significativamente entre esquemas (p = 0.007). La supervivencia global media fue de 57.1 meses y la supervivencia libre de progresión de 25.7 meses.
CONCLUSIONES: La terapia triple mostró resultados favorables en la práctica clínica real. Los esquemas basados en lenalidomida se asociaron con mayores tasas de respuesta profunda.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple; ciclofosfamida; talidomida; dexametasona; bortezomib; lenalidomida; carfilzomib; supervivencia libre de progresión.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the overall response rate, progression-free survival, and overall survival in multiple myeloma patients treated with frontline triplet therapy.
MATERIALS AND METHODS: A retrospective cohort study was conducted at UMAE 71 of the IMSS, Torreon, Coahuila, Mexico. Adult patients with multiple myeloma treated with triplet therapy from January 2020 to December 2024 were included. Response was assessed according to International Myeloma Working Group (IMWG) criteria.
RESULTS: Sixty-five patients with a mean age of 59.5 ± 11.6 years were included; 34 were male. The most used regimens were cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone ([CTD] n = 26), bortezomib-lenalidomide-dexamethasone ([VRd] n = 13), and carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone ([KRd] n = 10). The overall response rate was 78.5%. Response rates by regimen were: KRd 90%, VRd 84.6%, CTD 76.9%, and MPT (melphalan-prednisone-thalidomide) 58.3%. Response distribution differed significantly between regimens (p = 0.007). Median overall survival was 57.1 months and progression-free survival was 25.7 months.

Departamento de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila, México.

Recibido: 28 de agosto 2026
Aceptado: 28 de septiembre 2026

Correspondencia
Jobsan A Antunez Castillo
jobsanantunez@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Antunez-Castillo JA, Cantú-Martínez JM, García-Salas JJ. Terapia triple de primera línea en mieloma múltiple: experiencia en vida real. Hematol Méx 2026; 2: e20.

CONCLUSIONS: Triplet therapy showed favorable outcomes in real-world clinical practice. Lenalidomide-based regimens were associated with higher deep response rates.

KEYWORDS: Multiple myeloma; Cyclophosphamide; Thalidomide; Dexamethasone; Bortezomib; Lenalidomide; Carfilzomib; Progression-free survival.

ANTECEDENTES

Las gammapatías monoclonales son un grupo de padecimientos derivados de células plasmáticas poscentro germinal que han recuperado su capacidad de replicación; esta serie de condiciones no es obligatoriamente secuencial. Su espectro clínico abarca desde la presencia asintomática de una proteína monoclonal en suero u orina hasta estados de enfermedad con destrucción de tejido sano.[1]

Los síntomas pueden ser el resultado de la infiltración de las células plasmáticas clonales y de la proteína monoclonal secretada o de la interacción de la célula plasmática con su microambiente. Las gammapatías monoclonales abarcan: la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) no IgM, mieloma tipo *smoldering* o quiescente, MGUS tipo IgM, MGUS de cadenas ligeras, plasmocitoma solitario, plasmocitoma con afectación de médula ósea y el mieloma múltiple.[2] Este último es una neoplasia hematológica maligna que se caracteriza por la existencia de células plasmáticas anormales en la médula ósea, lo que induce lesiones óseas destructivas. Esta enfermedad causa una sobrepoblación de células B plasmáticas clonales anormales en la médula ósea, lo que disminuye la regulación de los osteoblastos y activa los osteoclastos, lo que, a su vez, induce lesiones óseas malignas, daño renal, anemia, hipercalcemia y fracturas dolorosas.[3]

En pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico los síntomas más comunes observados fueron pérdida de peso (24%), hipercalcemia (28%), fatiga (32%), creatinina elevada (48%), dolor óseo (58%) y anemia (73%). Estos síntomas podían ser vagos y apenas reconocibles como los de otros trastornos; letargo, agotamiento, infecciones, pérdida de peso (caquexia) y de apetito (anorexia) son los signos y síntomas más comunes, al igual que el dolor óseo, el cansancio y la infección.[4]

El diagnóstico se basa en los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma (IMWG) 2014.[5]

Las principales escalas de estratificación de riesgo son el índice pronóstico internacional (IPS), el sistema internacional de estadificación (ISS), el sistema internacional de estadificación revisada (R-ISS) y la estratificación de riesgo de la Clínica Mayo para el mieloma múltiple (mSMART) que dividen a los pacientes en tres grupos de riesgo.[6] La estratificación da un pronóstico a los pacientes que se refleja en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión.[7]

La elección inicial del tratamiento del mieloma múltiple debe considerar varios factores. Los objetivos iniciales del tratamiento incluyen el control rápido y eficaz del mieloma múltiple, la reversión de las complicaciones o síntomas relacionados con el mieloma múltiple y la obtención

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.20

de células madre en pacientes elegibles para el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).[8,9]

Los anticuerpos dirigidos contra CD38 (daratumumab, isatuximab) en combinación con los inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), los fármacos inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) y los esteroides, son el pilar actual del tratamiento del mieloma.[10,11]

La triple terapia está compuesta por un inhibidor de proteosoma, un inmunomodulador y dexametasona; se dispone de diferentes esquemas: carfilzomib-lenalidomida-dexametasona (KRd) con una tasa de respuesta general del 87%, bortezomib-lenalidomida-dexametasona (VRd) con una tasa de respuesta general del 85% y daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) con una tasa de respuesta del 93%. Sus combinaciones con talidomida siguen siendo opciones razonables para la terapia inicial si los regímenes cuádruples no están disponibles.[12,13,14] La combinación de ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD) es un régimen eficaz con una tasa de respuesta general del 69.5% y menos mielosupresor que el esquema melfalán-prednisona (MP); también puede administrarse como terapia de inducción antes del trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). El tratamiento con lenalidomida como mantenimiento después del TCPH ofrece beneficios en la supervivencia global y libre de progresión sobre placebo.[15]

En pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que no se consideran aptos para el trasplante autólogo debido a la edad o a comorbilidades, las principales opciones para la terapia inicial son VRd o DRd (para pacientes frágiles). Casi todos los pacientes con mieloma múltiple finalmente recaen.[16,17] La duración de la remisión en el mieloma múltiple recidivante disminuye con cada régimen. La mediana de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple recidivante resistente a lenalidomida y bortezomib es baja, con medianas de 5 y 9 meses, respectivamente.[18,19,20]

Las terapias para pacientes recaídos o resistentes a más de tres líneas de tratamiento incluyen: talquetamab,[21,22,23] teclistamab,[24,25,26] selinexor[27,28] y belantamab mafodotin,[29,30] así como inhibidores de BCL2 como venetoclax en situaciones específicas, como pacientes con la translocación (11;14),[31,32] y terapias génicas como CAR-T.[33]

Los esquemas tripletes, como bortezomib-lenalidomida-dexametasona (VRd), carfilzomib-lenalidomida-dexametasona (KRd) y ciclofosfamida-talidomida-dexametasona (CTD) constituyen la base del tratamiento inicial en múltiples sistemas de salud cuando no se cuenta con anti-CD38. Sin embargo, la disponibilidad de estos esquemas y los resultados obtenidos en países latinoamericanos difieren de los reportados en ensayos clínicos.

La evidencia mexicana de resultados en vida real continúa siendo limitada. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de la terapia triple en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico tratados en un centro de referencia nacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y analítico, efectuado en el Servicio de Hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad 71 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila, México. Este estudio se condujo y estructuró siguiendo las directrices de la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para garantizar el rigor y la transparencia metodológica.

Se revisaron los expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de mieloma múltiple según criterios del *International Myeloma Working Group* tratados con terapia triple de primera línea entre enero de 2020 y diciembre de 2024. Se revisaron e integraron los expedientes clínicos conforme a las directrices de la iniciativa STROBE, documentando el proceso de filtrado, las causas de exclusión y la distribución final de los sujetos analizados. **Figura 1**

Variables

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, enfermedad extramedular, esquema terapéutico, respuesta al tratamiento, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Evaluación de la respuesta

Las respuestas se clasificaron de acuerdo con los criterios del *International Myeloma Working Group* en: respuesta completa, respuesta parcial muy buena, respuesta parcial, enfermedad estable, resistencia y progresión.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar. Las variables categóricas se compararon mediante χ^2. La supervivencia se estimó mediante curvas de Kaplan-Meier. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

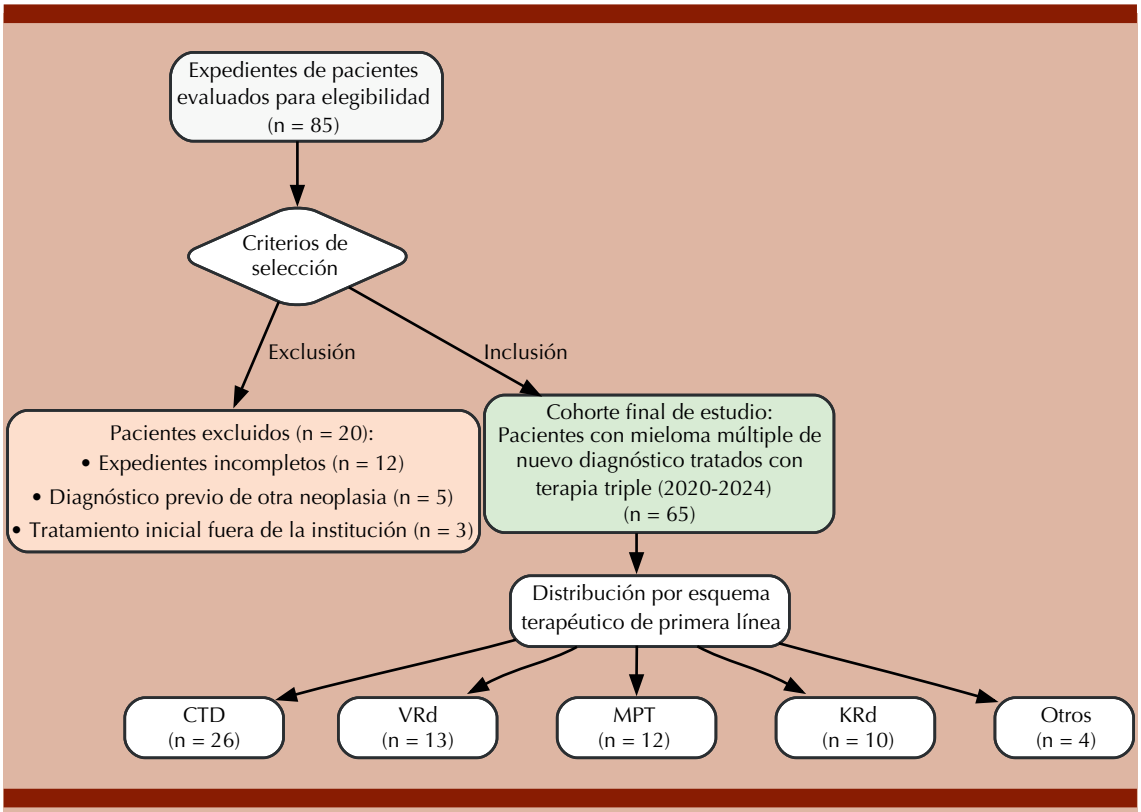


Figura 1. Diagrama de flujo STROBE para la selección y distribución de la cohorte de estudio.
CTD: ciclofosfamida, talidomida y dexametasona; VRd: bortezomib-lenalidomida-dexametasona; MPT: melfalán-prednisona-talidomida; KRd: carfilzomib-lenalidomida-dexametasona.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.20

Consideraciones éticas

El protocolo lo aprobó el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 501 del IMSS y se clasificó como investigación sin riesgo.

RESULTADOS

Se incluyeron 65 pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico tratados con terapia triple de primera línea. La edad media fue de 59.5 ± 11.6 años y 34 eran hombres. Las características clínicas, demográficas y de estratificación de riesgo basales de la cohorte analizada se detallan de forma exhaustiva en el **Cuadro 1**.

En cuanto al tratamiento de inducción, el esquema más utilizado fue CTD (26 de 65), seguido de VRd (n = 13), melfalán-prednisona-talidomida [MPT] (n = 12) y KRd (n = 10). La enfermedad extramedular al momento del diagnóstico se documentó en el 16.9% de los casos.

Respuesta al tratamiento

La profundidad de la respuesta clínica mostró que 17 de 65 pacientes alcanzaron una respuesta completa, 12 una respuesta parcial muy buena y 22 una respuesta parcial, lo que se traduce en una tasa de respuesta global del 78.5% en toda la cohorte. **Figura 2**

Las categorías de no respuesta incluyeron enfermedad estable en 7 de 65 pacientes, resistencia en 6 y progresión en 1 paciente.

Al efectuar la comparación cruzada de acuerdo con la terapia administrada, la distribución de respuestas mostró diferencias estadísticamente significativas (p = 0.007). Las tasas de respuesta global más altas se observaron en los pacientes tratados con KRd (90%) y VRd (84.6%), lo que contrasta con las obtenidas mediante los regímenes CTD (76.9%) y MPT (58.3%). Asimismo, la mayor proporción de respuestas profundas

Cuadro 1. Características clínicas y del tratamiento de la cohorte (n = 65)

Variable	n
Edad, años (media ± DE)	59.5 ± 11.6
Edad, años mediana (RIC)	60 (52-68)
Sexo masculino	34
Sexo femenino	31
Estadio ISS	
I	3
II	40
III	22
Enfermedad extramedular al diagnóstico	
Sí	11
No	54
Esquema de primera línea	
CTD	26
VRd	13
MPT	12
KRd	10
DTd	2
CyBorD	1
DVd	1
Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas	
Sí	10
No	55
Mejor respuesta obtenida	
Respuesta completa	17
Respuesta parcial muy buena	12
Respuesta parcial	22
Enfermedad estable	7
Resistente	6
Progresión	1
Mortalidad durante el seguimiento	
Sí	8
No	57

CTD: ciclofosfamida, talidomida y dexametasona; VRd: bortezomib-lenalidomida-dexametasona; MPT: melfalán-prednisona-talidomida; KRd: carfilzomib-lenalidomida-dexametasona; DTd: daratumumab-talidomida-dexametasona; CyBorD: ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona; DVd: daratumumab-dexametasona-bortezomib.

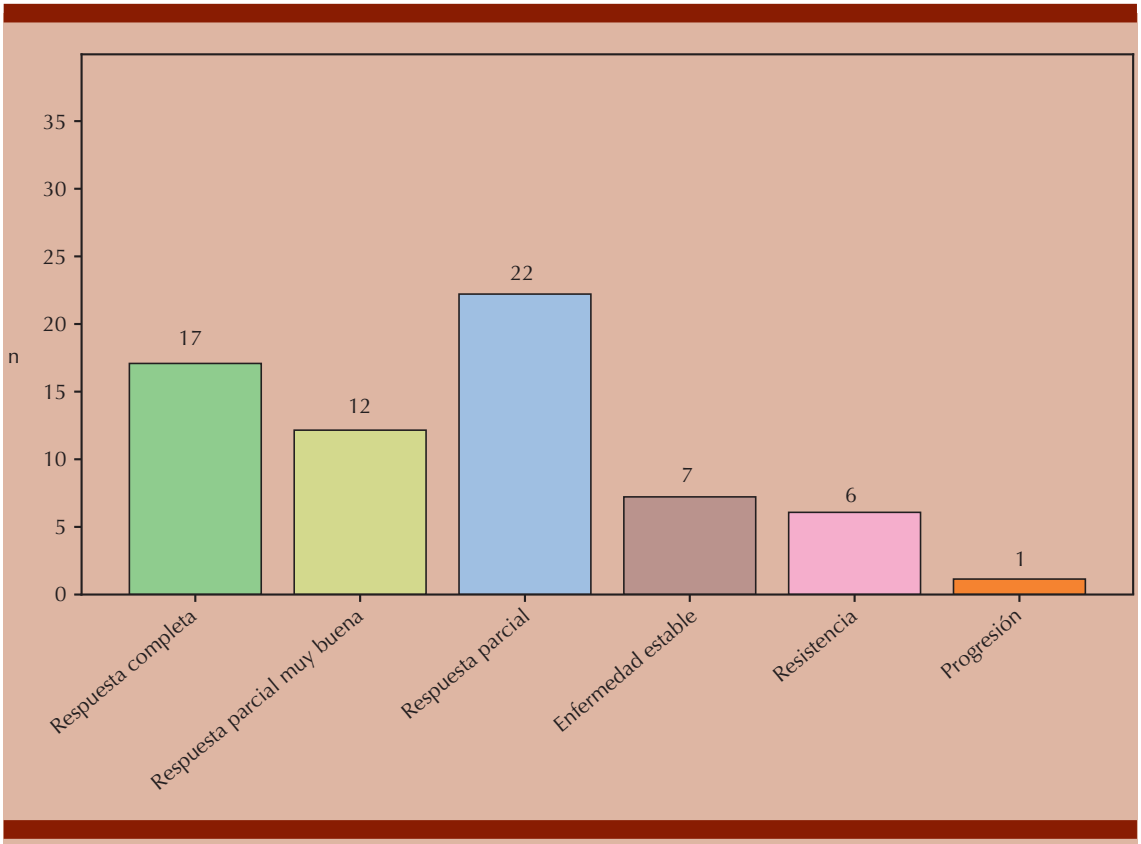


Figura 2. Distribución de la respuesta global al tratamiento.

(respuesta completa) se concentró en el esquema VRd con un 41.2%, seguido de KRd con un 29.4%. En contraparte, 4 de los 6 pacientes que mostraron resistencia al tratamiento, así como el único caso de progresión temprana, pertenecían al brazo de CTD. **Figura 3**

Supervivencia global y libre de progresión

Ocho pacientes fallecieron durante el seguimiento; la supervivencia global media estimada para el grupo de estudio fue de 57.1 meses (IC95%: 54.6-59.7). Como terapia de consolidación, 10 pacientes recibieron un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. Al evaluar la supervivencia global estratificada, los pacientes sometidos a trasplante mostraron una media de supervivencia de 56.4 meses frente a 57.2 meses en los no trasplantados (**Figura 4**). La trayectoria de supervivencia a largo plazo desglosada por régimen de inducción se muestra en la **Figura 5**.

La supervivencia libre de progresión media de la cohorte global se estableció en 25.7 meses (IC95%: 20.6-30.9; **Figura 6**). Al analizar este desenlace de manera específica por esquema, se evidenció una variabilidad clínica en el tiempo libre de recaída. **Figura 7**

Por último, al agrupar los tratamientos en terapias modernas (regímenes basados en inmunomoduladores e inhibidores de proteasoma de nueva generación: VRd y KRd) frente a terapias convencionales (CTD y MPT), se corroboró una marcada ventaja en la probabilidad de supervi-

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.20

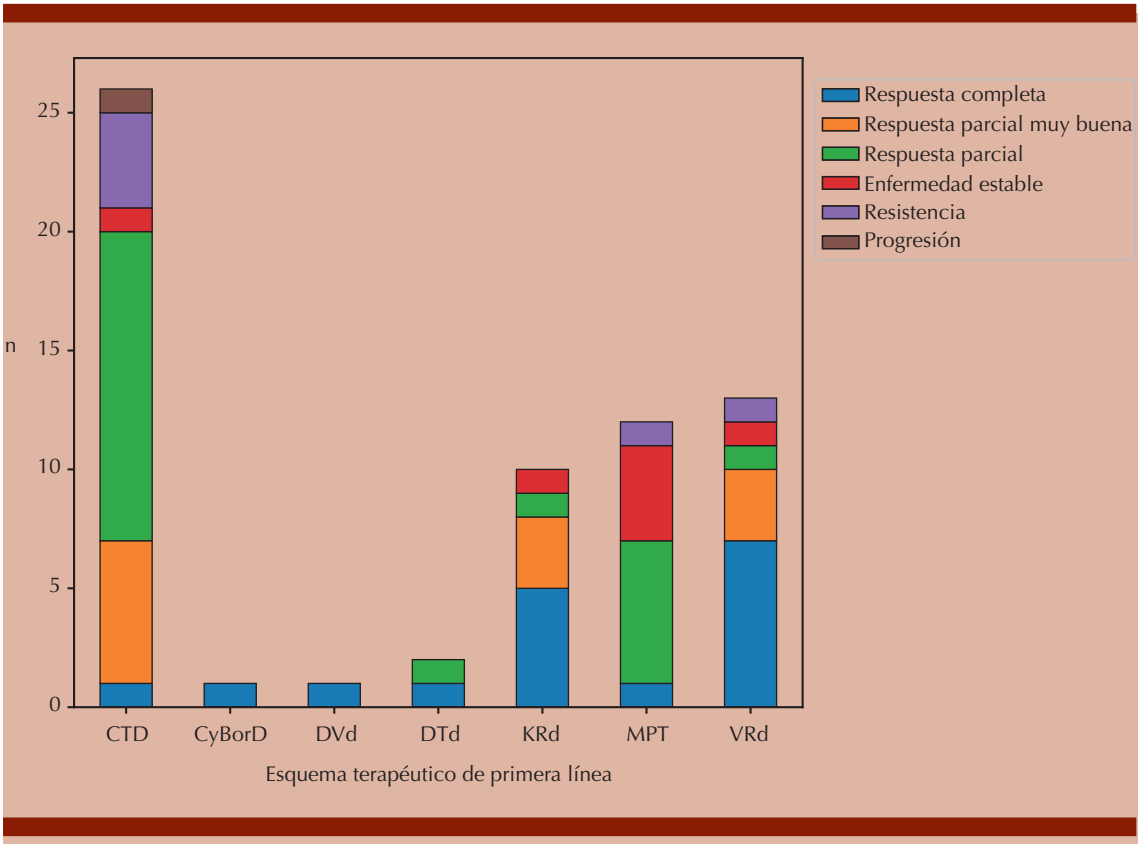


Figura 3. Respuesta clínica por esquema terapéutico de primera línea.
CTD: ciclofosfamida, talidomida y dexametasona; CyBorD: ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona; DVd: daratumumab-dexametasona-bortezomib; DTd: daratumumab-talidomida-dexametasona; KRd: carfilzomib-lenalidomida-dexametasona; MPT: melfalán-prednisona-talidomida; VRd: bortezomib-lenalidomida-dexametasona.

vencia libre de eventos a favor de los esquemas modernos. **Figura 8**

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que la terapia triple mantiene una elevada efectividad en condiciones de práctica clínica real. La tasa de respuesta global observada (78.5%) es comparable a la reportada en series internacionales para esquemas de terapia triple, aunque inferior a la descrita en ensayos clínicos contemporáneos debido a la heterogeneidad poblacional y a las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos.

La importancia de analizar datos del mundo real radica en que hasta un 40% de los pacientes tratados en la práctica clínica habitual no cumplirían con los estrictos criterios de inclusión de los ensayos controlados aleatorizados.[34] Además, en América Latina, diversos registros observacionales han evidenciado que los pacientes suelen diagnosticarse en etapas más avanzadas en comparación con regiones desarrolladas.[35] En México, los reportes epidemiológicos indican que la gran mayoría de los pacientes están en etapa III al momento del diagnóstico, lo que repercute directamente en las tasas de respuesta iniciales.[4]

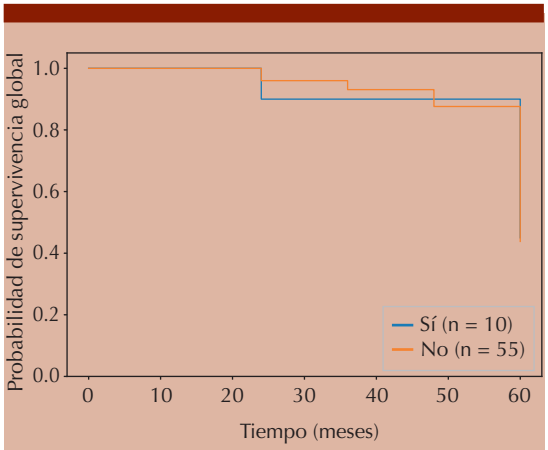


Figura 4. Supervivencia global según la realización de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

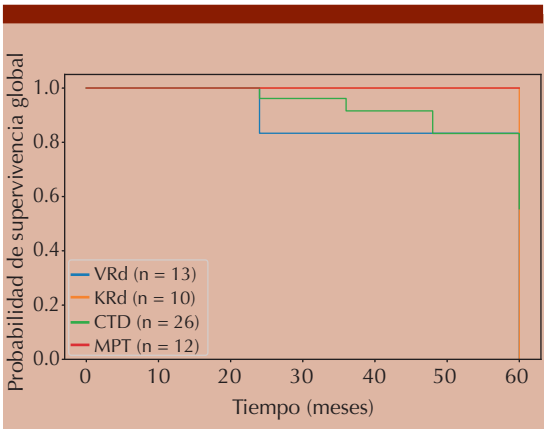


Figura 5. Supervivencia global según el esquema terapéutico de inducción.
VRd: bortezomib-lenalidomida-dexametasona; KRd: carfilzomib-lenalidomida-dexametasona; CTD: ciclofosfamida, talidomida y dexametasona; MPT: melfalán-prednisona-talidomida.

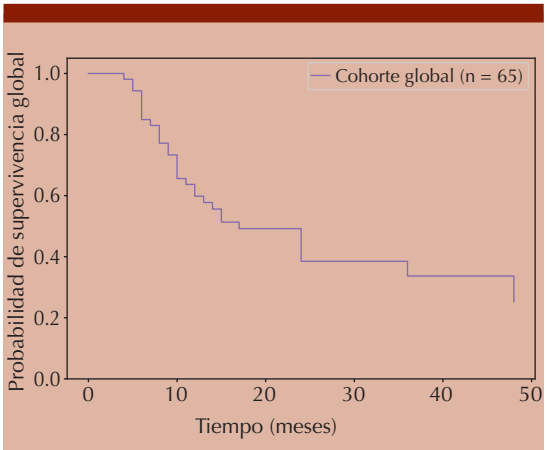


Figura 6. Supervivencia libre de progresión de la cohorte global.

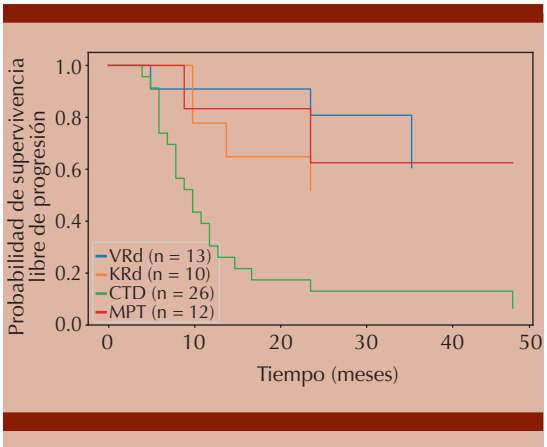


Figura 7. Supervivencia libre de progresión según el esquema terapéutico.
VRd: bortezomib-lenalidomida-dexametasona; KRd: carfilzomib-lenalidomida-dexametasona; CTD: ciclofosfamida, talidomida y dexametasona; MPT: melfalán-prednisona-talidomida.

Los esquemas basados en lenalidomida mostraron los mejores resultados en esta cohorte, particularmente KRd y VRd, con tasas de respuesta global superiores al 80%. Estos hallazgos son consistentes con el ensayo fase 3 SWOG S0777, que demostró la superioridad del esquema VRd sobre el doblete RD, lo que establece al triplete como el estándar de inducción.[36] Asimismo, los resultados de este estudio hacen eco de lo reportado en el estudio ENDURANCE, que confirmó la alta eficacia de KRd y de VRd en pacientes de nuevo diagnóstico.[14] De igual forma, los registros de mundo real en nuestra región han documen-

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.20

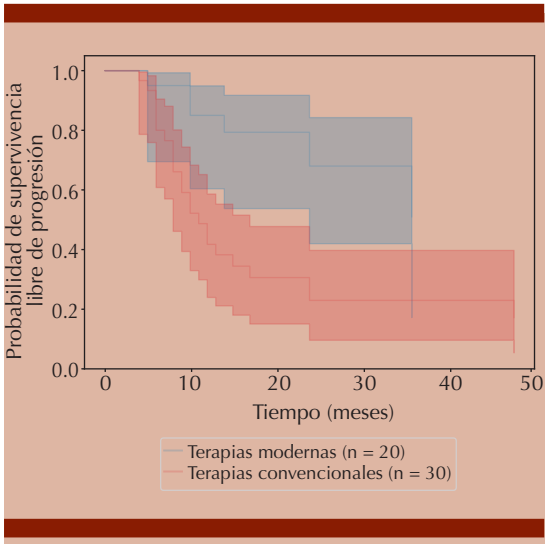


Figura 8. Supervivencia libre de progresión: terapias modernas (VRd/KRd) *vs* convencionales (CTD/MPT).

tado que los esquemas basados en inhibidores de proteasoma e inmunomoduladores pueden alcanzar respuestas profundas y sostenidas fuera del entorno de un ensayo clínico.[35]

La elevada utilización de CTD (41.5%) en esta institución refleja las limitaciones logísticas y económicas de acceso a tratamientos innovadores que históricamente han enfrentado los sistemas de salud públicos de países de ingresos medios. Diversos estudios han evidenciado que la falta de asequibilidad de nuevos agentes en México se asocia de forma independiente con menor supervivencia.[37] A pesar de ello, CTD mantuvo una tasa de respuesta global superior al 75%. Esta eficacia rescata el valor de los regímenes convencionales en nuestro entorno, lo que coincide con la experiencia reportada en Perú, donde el esquema CTD demostró ser una alternativa factible con tasas de respuesta globales del 69.5% y una toxicidad manejable, lo que lo consolida como una opción de rescate fundamental cuando los recursos son limitados.[15]

En cuanto a los desenlaces a largo plazo, la supervivencia global fue mayor en los pacientes sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH: 70.4 *vs* 32.2 meses). El TCPH de primera línea sigue siendo una estrategia de alto impacto para mejorar la calidad de las respuestas y prolongar la supervivencia, una consideración que cobra especial relevancia en países latinoamericanos, donde el acceso a terapias de mantenimiento prolongado suele estar restringido.[34] Al evaluar el desempeño por esquema, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fueron mayores en el grupo VRd; de forma global, se documentó un claro beneficio de las terapias modernas (que incluyen inhibidores de proteasoma de nueva generación e inmunomoduladores) frente a las convencionales en términos de la supervivencia libre de progresión (33.6 *vs* 12.6 meses).

Entre las limitaciones del estudio destacan su diseño retrospectivo, el tamaño muestral relativamente pequeño y la ausencia de información sistemática de citogenética de alto riesgo y enfermedad residual mínima. La falta de disponibilidad generalizada de pruebas de citogenética FISH es un obstáculo común en la práctica clínica de América Latina debido a problemas de reembolso e infraestructura, lo que refleja fielmente las condiciones del mundo real.[34] No obstante, este trabajo constituye una de las mayores series mexicanas que evalúan resultados en vida real de la terapia triple en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, lo que respalda su uso como estándar terapéutico y resalta la necesidad crítica de ampliar el acceso equitativo a regímenes modernos para acortar la brecha terapéutica en México.

CONCLUSIONES

Este trabajo constituye una de las mayores series mexicanas que evalúan resultados en vida real de la terapia triple en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico. La terapia triple de primera línea mostró una elevada efectividad en los pacientes mexicanos. Los esquemas basados

en lenalidomida mostraron las mejores tasas de respuesta, mientras que la supervivencia observada fue comparable con la reportada en estudios internacionales de práctica clínica real. Estos hallazgos respaldan el uso de terapias tripletes como estándar terapéutico en nuestro medio. Por último, la evidencia generada en este estudio resalta la necesidad crítica de ampliar el acceso equitativo a regímenes de tratamiento modernos para acortar la brecha terapéutica y mejorar significativamente el pronóstico de los pacientes en nuestro país.

DECLARACIONES

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comerciales o con ánimo de lucro.

Responsabilidades éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 501. La investigación se clasificó como sin riesgo y se hizo conforme a la Declaración de Helsinki y la legislación mexicana vigente.

REFERENCIAS

1. Malard F, Neri P, Bahlis NJ, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers 2024; 10 (1): 45.
2. De la Peña-Celaya JA, Aguilar-Luevano J, Alcivar-Cedeño LM, et al. Consenso Mexicano de Mieloma Múltiple. Gac Med Mex 2023; 156 (92).
3. Van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. Lancet 2021; 397 (10272): 410-27.
4. Espinoza-Zamora JR, Figueroa-Acosta R, Ledesma-Osorio Y de la C. La carga del mieloma múltiple en México: una investigación epidemiológica del Sistema Nacional de Salud. Gac Mex Oncol 2020; 19 (4) 5.
5. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2024; 99 (9): 1802-24. https://doi.org/10.1002/ajh.27422
6. Yang P, Qu Y, Wang M, et al. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma. MedComm. 2022; 3 (2): e146. https://doi.org/10.1002/mco2.146
7. Abduh MS. An overview of multiple myeloma: A monoclonal plasma cell malignancy's diagnosis, management, and treatment modalities. Saudi J Biol Sci 2024; 31 (2): 103920. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2023.103920
8. Rees MJ, D'Agostino M, Leypoldt LB, et al. Navigating high-risk and ultrahigh-risk multiple myeloma: Challenges and emerging strategies. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2024; 44 (3): e433520. https://doi.org/10.1200/EDBK_433520
9. Geng C, Yang G, Zhou H, et al. Characteristics and risk factors of ultra-high-risk patients with newly diagnosed multiple myeloma. J Pers Med 2023; 13 (4): 17. https://doi.org/10.3390/jpm13040666
10. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. NCCN guidelines® insights: Multiple Myeloma, Version 1.2025: Featured Updates to the NCCN Guidelines®. J Natl Compr Canc Netw 2025; 23 (5): 132-40.
11. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32 (3): 309-22. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014
12. Bhutani M, Robinson M, Foureau D, et al. MRD-driven phase 2 study of daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. Blood Adv 2025; 9 (3): 507-19. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014417
13. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2024; 390 (4): 301-13. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054
14. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2020; 21 (10): 1317-30. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30452-6
15. Vasquez J, Ruiz R, Aliaga K, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as initial therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma in a middle-income country: 7-year follow-up. JCO Glob Oncol 2021; 7 (7): 1199-205. https://doi.org/10.1200/GO.20.00665
16. Parekh DS, Tiger YKR, Jamouss KT, et al. Updates on therapeutic strategies in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Cancers (Basel) 2024; 16 (17): 2931. https://doi.org/10.3390/cancers16172931
17. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol 2021; 22 (3): e105-18. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30756-7
18. Bhatt P, Kloock C, Comenzo R. Relapsed/refractory multiple myeloma: A review of available therapies and clinical scenarios encountered in myeloma relapse. Curr Oncol 2023; 30 (2): 2322-47. https://doi.org/10.3390/curroncol30020179
19. Nathwani N, Bertamini L, Banerjee R, et al. When and how to treat relapsed multiple myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2021; 41 (41): 358-75. https://doi.org/10.1200/EDBK_320129
20. Dimopoulos M-A, Richardson P, Lonial S. Treatment options for patients with heavily pretreated relapsed and refractory

multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022; 22 (7): 460-73. https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.01.011

21. Chari A, Krishnan A, Rasche L, et al. Clinical management of patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with talquetamab. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2024; 24 (10): 665-693.e14. https://doi.org/10.1016/j.clml.2024.05.003
22. Labanca C, Martino EA, Vigna E, et al. Talquetamab in multiple myeloma: Efficacy, safety, and future directions. Eur J Haematol 2025; 114 (3): 386-99. https://doi.org/10.1111/ejh.14353
23. Chari A, Touzeau C, Schinke C, et al. Safety and activity of talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MonumenTAL-1): a multicentre, open-label, phase 1-2 study. Lancet Haematol 2025; 12 (4): e269-81. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00385-5
24. Cohen YC, Magen H, Gatt M, et al. Talquetamab plus teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2025; 392 (2): 138-49. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2406536
25. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2022; 387 (6): 495-505. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478
26. Mohan M, Monge J, Shah N, et al. Teclistamab in relapsed refractory multiple myeloma: multi-institutional real-world study. Blood Cancer J 2024; 14 (1): 35. https://doi.org/10.1038/s41408-024-01003-z
27. Huang Q, Zhao R, Xu L, et al. Treatment of multiple myeloma with selinexor: a review. Ther Adv Hematol. 2024; 15: 20406207231219442. https://doi.org/10.1177/20406207231219442
28. Yin J, Zhou X, Li X, et al. Selinexor combined with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease. Sci Rep 2024; 14 (1): 28557. https://doi.org/10.1038/s41598-024-79537-2
29. De la Rubia J, Alonso R, Clavero ME, Askari E, García A, Antón C, et al. Belantamab mafodotin in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Results of the compassionate use or the expanded access program in Spain. Cancers 2023; 15 (11): 25. https://doi.org/10.3390/cancers15112964
30. Mukhopadhyay P, Abdullah HA, Opalinska JB, et al. The clinical journey of belantamab mafodotin in relapsed or refractory multiple myeloma: lessons in drug development. Blood Cancer J 2025; 15 (1): 15. https://doi.org/10.1038/s41408-025-01212-0
31. Bahlis NJ, Quach H, Baz R, et al. Venetoclax in combination with daratumumab and dexamethasone elicits deep, durable responses in patients with t(11;14) relapsed/refractory multiple myeloma: Updated analyses of minimal residual disease negativity in Phase 1/2 study. Blood 2023; 142 (Supplement 1): 338-338. https://doi.org/10.1182/blood-2023-180766
32. Bolarinwa A, Nagaraj M, Zanwar S, et al. Venetoclax-based treatment combinations in relapsed/refractory multiple myeloma: practice patterns and impact of secondary cytogenetic abnormalities on outcomes. Blood Cancer J 2025; 15 (1): 57. https://doi.org/10.1182/blood-2024-208736
33. Sheykhhasan M, Ahmadieh-Yazdi A, Vicidomini R, et al. CAR T therapies in multiple myeloma: unleashing the future. Cancer Gene Ther 2024; 31 (5): 667-86. https://doi.org/10.1038/s41417-024-00750-2
34. Schütz NP, Ochoa P, Duarte P, et al. Real world outcomes with VTD and CyBorD induction treatment for transplant eligible multiple myeloma patients in a Latin American country. A retrospective cohort study from GAMM (Grupo Argentino de Mieloma Múltiple) in collaboration with GELAMM. Hematol Oncol 2020; 38 (3): 363-371. https://doi.org/10.1002/hon.2729
35. Jimenez-Zepeda VH. Multiple myeloma in Latin America: Are we moving at the same pace as other regions? Rev Colomb Cancerol 2023; 27 (2): 191-193. https://doi.org/10.35509/01239015.986
36. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017; 389 (10069): 519-527. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X
37. Tarín-Arzaga L, Arredondo-Campos D, Martínez-Pacheco V, et al. Impact of the affordability of novel agents in patients with multiple myeloma: Real-world data of current clinical practice in Mexico. Cancer 2018; 124 (9): 1946-1953. https://doi.org/10.1002/cncr.31305

Letter to the editor
Rev Hematol Mex 2026; 2: e19.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.19

Anti-CD38 plus bortezomib or lenalidomide in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: Pooled analysis by cytogenetic risk.

Anti-CD38 con bortezomib o lenalidomida en mieloma múltiple inelegible a trasplante: análisis por riesgo citogenético

David Garrido,[1,2] Johanna Rojas,[2] Manuel Granja,[3] Sergio Lopresti[4]

Dear Editor:

Multiple myeloma is a plasma cell malignancy that causes organ injury through bone marrow infiltration and excess monoclonal immunoglobulin. Contemporary guidelines recommend incorporating an antibody targeting CD38 into first-line therapy for most patients.[1] However, cytogenetic heterogeneity, particularly deletion 17p and translocations 4;14 and 14;16, may modify the benefit derived from adding an anti-CD38 agent to bortezomib- or lenalidomide-based therapy. This focused pooled analysis of four phase III trials quantifies that effect in transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma.

This was a focused pooled analysis rather than a systematic review. Four phase III randomized trials were identified as pivotal studies evaluating anti-CD38-containing regimens in transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: ALCYONE, MAIA, CEPHEUS, and IMROZ. During revision, a focused search of PubMed/MEDLINE and publisher websites was performed up to September 2026 using the terms “newly diagnosed multiple myeloma,” “transplant-ineligible,” “transplant-deferred,” “anti-CD38,” “daratumumab,” “isatuximab,” “ALCYONE,” “MAIA,” “CEPHEUS,” and “IMROZ.” Full manuscripts and supplementary materials were reviewed. Trials were eli-

[1] Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.
[2] Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.
[3] Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.
[4] Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina.

Received: July 23, 2026
Accepted: September 11, 2026

Correspondence
David Garrido
david0labinmuno@gmail.com

This letter must be quoted: Garrido D, Rojas J, Granja M, Lopresti S. Anti-CD38 plus bortezomib or lenalidomide in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: Pooled analysis by cytogenetic risk. Hematol Méx 2026; 2: e19.

gible if they randomized untreated adults judged ineligible or deferred for autologous transplantation and compared an anti-CD38 regimen with the identical backbone without the antibody. [2-5]

For consistency across studies, the analysis was based on the first peer-reviewed full publication of each trial that reported progression-free survival estimates according to cytogenetic risk. Later updates were not included in the primary analysis, but this choice is acknowledged as a limitation, particularly for trials with subsequent longer follow-up.

Hazard ratios and their 95% confidence intervals were extracted directly from the original publications and supplementary materials. Log-hazard ratios and standard errors were calculated using the formula SE = [ln(U)−ln(L)]/3.92. Given the differences among the included trials in treatment backbone, anti-CD38 antibody, eligibility criteria, and duration of follow-up, the primary analysis used inverse-variance pooling of log-hazard ratios under a DerSimonian-Laird random-effects model. Conventional 95% confidence intervals were reported as the primary estimates. Because between-study variance was negligible, random-effects estimates were very close to common-effect estimates. Hartung-Knapp estimates were assessed as sensitivity analyses and were not used as the primary estimates. Heterogeneity was evaluated using Cochran's Q, τ^2, and Higgins' I^2. **Table 1**

The combined data set included 2,029 cytogenetically evaluable patients, of whom 316 (15.6%) had high-risk cytogenetics and 1,713 (84.4%) had standard-risk cytogenetics. In the high-risk subgroup, the study-specific hazard ratios for progression or death were 0.78 for ALCYONE, 0.85 for MAIA, 0.88 for CEPHEUS, and 0.97 for IMROZ. The primary pooled estimate was 0.86 (95% CI 0.61-1.20), with negligible between-study heterogeneity ($Q = 0.22$; $\tau^2 = 0$; $I^2 = 0\%$).

In the standard-risk subgroup, the study-specific hazard ratios for progression or death were 0.39, 0.49, 0.61, and 0.52 for ALCYONE, MAIA, CEPHEUS, and IMROZ, respectively. The primary pooled estimate was 0.49 (95% CI 0.41–0.58), also with negligible between-study heterogeneity ($\tau^2 \approx 0$; $I^2 < 1\%$). This estimate corresponds to an approximate 51% reduction in the risk of progression or death among patients with standard-risk cytogenetics. In contrast, the estimate in patients with high-risk cytogenetics was less precise, mainly because of the smaller sample size. Therefore, the apparent difference between cytogenetic risk groups should be interpreted as exploratory and not as evidence of a confirmed interaction. **Figure 1**

More mature follow-up has become available for some of the included trials. The final analysis of ALCYONE confirmed a sustained overall survival benefit for daratumumab-VMP after a median follow-up of 86.7 months, and the final survival analysis of MAIA reported improved overall survival with daratumumab-Rd after a median follow-up of 89.3 months. More recent reports have also provided additional information on age, frailty, and MRD dynamics in CEPHEUS and IMROZ. However, these updates were not incorporated into the primary pooled analysis because they did not uniformly provide directly comparable progression-free survival hazard ratios according to the same cytogenetic-risk strata across all four trials. Therefore, the present analysis should be interpreted as a focused synthesis based on the publications that reported comparable PFS estimates by cytogenetic risk.[6-9]

Taken together, this focused pooled analysis suggests that anti-CD38 antibodies are associated with a clear progression-free survival benefit in patients with standard-risk cytogenetics. In patients with high-risk cytogenetics, the pooled estimate also favored anti-CD38 therapy, but the confidence interval was wider and included the null value, mainly because of the smaller number of patients. Therefore, this analysis cannot

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.19

Table 1. Included trials and cytogenetically evaluable population

Trial	Publication used	Population	Experimental regimen	Control regimen	Total randomized, n	Median follow-up/ data cutoff	Cytogenetically evaluable patients, n	Standard-risk cytogenetics, n	High-risk cytogenetics, n
ALCYONE	Mateos et al., 2018	Transplant-ineligible NDMM	Daratumumab-VMP	VMP	706	16.5 months / June 12, 2017	616	518	98
MAIA	Facon et al., 2019	Transplant-ineligible NDMM	Daratumumab-Rd	Rd	737	28.0 months / September 24, 2018	642	550	92
CEPHEUS	Usmani et al., 2025	Transplant-ineligible or transplant-deferred NDMM	Daratumumab-VRd	VRd	395	58.7 months / May 7, 2024	350	298	52
IMROZ	Facon et al., 2024	Transplant-ineligible NDMM	Isatuximab-VRd	VRd	446	59.7 months/ September 26, 2023	421	347	74
Total					2284		2029	1713	316

NDMM: newly diagnosed multiple myeloma; VMP: bortezomib, melphalan, prednisone; Rd: lenalidomide, dexamethasone; VRd: bortezomib, lenalidomide, dexamethasone.

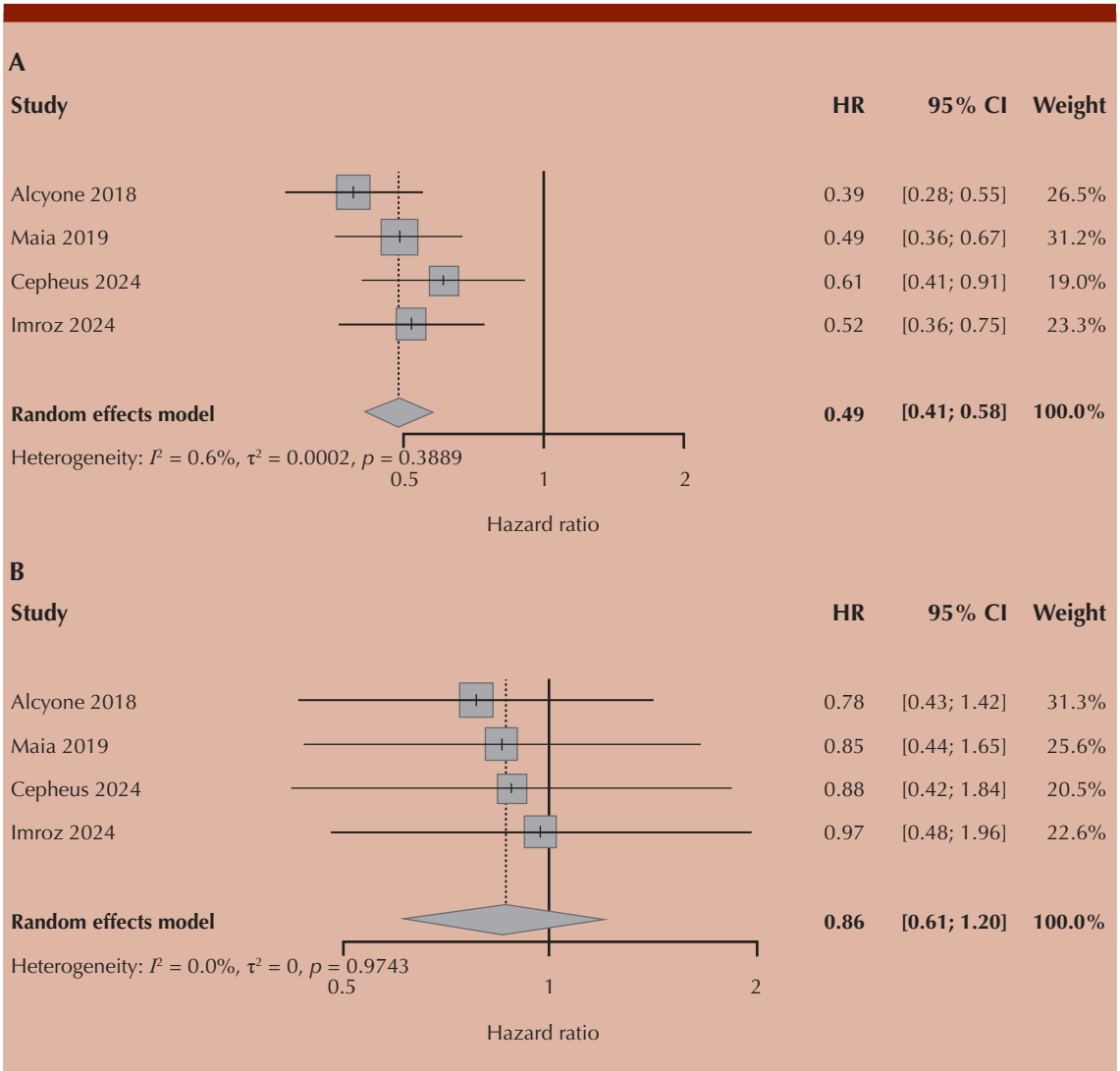


Figure 1. Pooled analysis of anti-CD38 regimens according to cytogenetic risk. A. Standard-risk cytogenetics. B. High-risk cytogenetics [del(17p), t(4;14), or t(14;16)]. Squares represent study-specific hazard ratios for progression or death with 95% confidence intervals; diamonds represent the primary pooled estimates using a DerSimonian-Laird random-effects model with conventional 95% confidence intervals. I^2, τ^2, and the p value for Cochran's Q summarize between-study heterogeneity. The figure is original and was created by the authors from aggregate data reported in the cited trials.

establish whether the magnitude of benefit truly differs between cytogenetic risk groups. Further trials specifically designed for high-risk, older, and frail patients are needed, particularly studies evaluating combinations with next-generation proteasome inhibitors or modern immunomodulatory drugs while carefully considering treatment-related toxicity.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.19

STATEMENTS

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest related to this work.

Funding

This research received no external funding.

Ethics approval and informed consent

Not applicable. This study was based exclusively on aggregate data from previously published clinical trials and did not involve new recruitment, access to individual patient data, or interventions in humans or animals by the authors.

Use of artificial intelligence

The authors used ChatGPT (OpenAI) to support language editing and adaptation of the manuscript to journal format. The authors verified all content, references, and statistical results and take full responsibility for the final manuscript.

REFERENCES

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2024; 99: 1802-1824. https://doi.org/10.1002/ajh.27422
2. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. N Engl J Med 2019; 380: 2104-2115. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249
3. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med 2018; 378: 518-528. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678
4. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, et al. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2024; 391: 1597-1609. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400712
5. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. Nat Med 2025; 31: 1195-1202. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03485-7
6. Mateos MV, San-Miguel J, Cavo M, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone with or without daratumumab in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): final analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2025; 26 (5): 596-608. https:://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00018-X
7. Facon T, Kumar SK, Orlowski RZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: MAIA final survival analysis. Leukemia 2026. https://doi.org/10.1038/s41375-026-03097-9
8. Venner C, Zweegman S, Kumar S, et al. Age and frailty analyses of transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma in the phase 3 MAIA and CEPHEUS trials of daratumumab plus lenalidomide-dexamethasone and bortezomib-lenalidomide-dexamethasone. J Clin Oncol 2026; 44 (16 Suppl): 7569. https://doi.org/10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.7569
9. Orlowski RZ, Dimopoulos MA, Leleu X, et al. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma: dynamics of MRD negativity in the IMROZ study. Blood 2026; 147 (23): 2760-2769. https://doi.org/10.1182/blood.2025030120

Caso clínico
Rev Hematol Mex 2026; 2: e33.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.33

Pancreatitis por hipertrigliceridemia asociada con linfohistiocitosis hemofagocítica en un paciente con infección por VIH

Pancreatitis due to hypertriglyceridemia associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with HIV infection.

Enrique Antonio Che Ake,[1] Pedro Álvaro Manzanilla Matu,[1] Heidy Beatriz Cabrera Tamayo,[1] Adriana Concepción Rodríguez Riera,[1] Edward Darielle Domínguez González,[1] Juan Carlos Tun Piste,[1] Juan Pablo Colli Heredia[2]

Resumen

ANTECEDENTES: La linfohistiocitosis hemofagocítica se distingue por la activación descontrolada de linfocitos T citotóxicos, células NK y macrófagos, lo que resulta en una sobreproducción de citocinas proinflamatorias. Entre los criterios diagnósticos de la linfohistiocitosis hemofagocítica está la hipertrigliceridemia mayor de 300 mg/dL.
CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 29 años, con diagnóstico reciente de VIH sin tratamiento, que inició con fiebre el 17 de octubre de 2025 y pérdida de peso de 8 kg en un mes. Manifestó un cuadro gastrointestinal con ictericia progresiva, asociada con náuseas, vómitos y dolor abdominal localizado en el hipogastrio; se estableció el diagnóstico de pancreatitis aguda con hepatitis reactiva. Se encontraron citopenias hematológicas no compatibles con VIH, por lo que fue valorado por el servicio de hematología que, ante la alta sospecha de síndrome hemofagocítico, indicó esteroides; posterior a ello, en el curso de 10 días mostró alivio del cuadro con normalización de enzimas pancreáticas y hepáticas, e incremento en los recuentos celulares hemáticos. El paciente recibió el alta hospitalaria y continúa en protocolo diagnóstico por parte de hematología de manera ambulatoria.
CONCLUSIONES: La linfohistiocitosis hemofagocítica con frecuencia es subdiagnosticada. Su reconocimiento clínico es decisivo, especialmente en pacientes que viven con VIH con citopenias no explicadas. El diagnóstico y tratamiento temprano mejoran el pronóstico y la calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Linfohistiocitosis hemofagocítica; pancreatitis; virus de inmunodeficiencia humana; ictericia.

Abstract

BACKGROUND: Hemophagocytic lymphohistiocytosis is characterized by the uncontrolled activation of cytotoxic T lymphocytes, NK cells, and macrophages, resulting in an overproduction of proinflammatory cytokines. Hypertriglyceridemia (> 300 mg/dL) is among the diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis.
CLINICAL CASE: A 29-year-old male patient, recently diagnosed with HIV but not receiving treatment, presented on October 17, 2025, with fever and an 8 kg weight loss over one month. He developed gastrointestinal symptoms including progressive

[1] Departamento de Medicina Interna.
[2] Jefe del Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Especialidades de Campeche Dr. Javier Buenfil Osorio, Campeche, México.

ORCID
https://orcid.org/0009-0003-1389-7697
https://orcid.org/0009-0008-8716-736X
https://orcid.org/0009-0003-3951-2636
https://orcid.org/0009-0007-7719-9205
https://orcid.org/0009-0000-9462-134X
https://orcid.org/0000-0002-1789-6769

Recibido: 4 de diciembre 2025
Aceptado: 7 de mayo 2026

Correspondencia
Enrique Antonio Che Ake
enrique.che@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Che-Ake EA, Manzanilla-Matu PA, Cabrera-Tamayo HB, Rodríguez-Riera AC, Domínguez-González ED, Tun-Piste JC, Colli-Heredia JP. Pancreatitis por hipertrigliceridemia asociada con linfohistiocitosis hemofagocítica en un paciente con infección por VIH. Hematol Méx 2026; 2: e33.

jaundice, nausea, vomiting, and lower abdominal pain. A diagnosis of acute pancreatitis with reactive hepatitis was made. Hematological cytopenias inconsistent with HIV were found, so he was evaluated by the hematology service. Due to a high suspicion of hemophagocytic syndrome, steroids were prescribed. Over the course of 10 days, his condition was relieved, with normalization of pancreatic and liver enzymes and an increase in red blood cell counts. He was discharged and continued outpatient follow-up by the hematologist.
CONCLUSIONS: Hemophagocytic lymphohistiocytosis is frequently underdiagnosed. Its clinical recognition is crucial, especially in patients living with HIV who have unexplained cytopenias. Early diagnosis and treatment improve prognosis and quality of life.

KEYWORDS: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Pancreatitis; Human immunodeficiency virus; Jaundice.

ANTECEDENTES

La linfohistiocitosis hemofagocítica se distingue por la activación descontrolada de linfocitos T citotóxicos, células *natural killer* (NK) y macrófagos, lo que resulta en una sobreproducción de citocinas proinflamatorias.[1]

En 1939 los patólogos Scott y Robb-Smith describieron un cuadro clínico caracterizado por fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias, asociado con proliferación de histiocitos con actividad hemofagocítica en la médula ósea,[2] con síntomas de inflamación excesiva, resultado de la disfunción de las células NK que lleva a sobreestimulación, proliferación y migración ectópica de células T.[3] Los virus están estrechamente vinculados con la linfohistiocitosis hemofagocítica como desencadenantes infecciosos y la ruptura de la tolerancia a los autoantígenos se considera un mecanismo crítico implicado en la aparición de afecciones inmunomediadas desencadenadas por infecciones virales.[4] Existen muy pocos casos reportados acerca de la linfohistiocitosis hemofagocítica relacionados con VIH y, sobre todo, que produzcan pancreatitis metabólica reactiva,[5] por lo que consideramos de suma importancia comunicar este caso para contribuir al conocimiento de la enfermedad.

La linfohistiocitosis hemofagocítica, también conocida como síndrome hemofagocítico, es una enfermedad potencialmente mortal, que se caracteriza por la activación excesiva y desregulada por el sistema inmunitario.[6]

Su incidencia mundial es variable. En Suecia la linfohistiocitosis hemofagocítica primaria ocurre en 1 de cada 50,000 nacidos vivos, mientras que la inmunodeficiencia combinada severa en 1 de cada 38,500. Su forma familiar, de herencia autosómica recesiva, aparece entre los 3 y 6 meses y es más frecuente en zonas con alta consanguinidad. La linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria sigue siendo subdiagnosticada en todo el mundo.[7] En México no hay registros epidemiológicos nacionales, la información obtenida proviene de casos clínicos reportados en revistas médicas como casos aislados.

La respuesta inmunitaria descontrolada e ineficaz es desencadenada por diversas causas:

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.33

neoplasias malignas, infecciones o algunos trastornos autoinmunitarios, que conducen a la hiperinflamación grave y a daño multiorgánico potencialmente fatal. En 2016 la Sociedad de Histiocitosis clasificó a la linfohistiocitosis hemofagocítica en tres subtipos: primaria (condiciones mendelianas heredadas), secundaria (aparentemente no mendeliana) y de origen desconocido o incierto.[8]

La linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria se refiere a una respuesta hiperinflamatoria generalmente desencadenada por un estímulo externo sin predisposición genética conocida.[9] La linfohistiocitosis hemofagocítica sigue siendo una afección difícil de diagnosticar con precisión debido a su superposición con otros trastornos sistémicos, como la sepsis, el síndrome de disfunción orgánica múltiple y otros síndromes asociados con concentraciones elevadas de citocinas.[9]

En los criterios revisados del HLH-2004, también conocidos como criterios diagnósticos del HLH-2024, la Sociedad de Histiocitos sugirió utilizar ensayos de citotoxicidad genética y linfocitaria como dos estrategias diagnósticas distintas, además de cinco de los siete criterios clínicos originales (sin actividad de células NK) del ensayo HLH-2004.[7] Los criterios del HLH-2004 nunca se han validado completamente en adultos y sirven como guía de predicción más que como un método diagnóstico completo y validado.

El HScore se utiliza como un modelo de estratificación de riesgo que genera una probabilidad para la existencia de linfohistiocitosis hemofagocítica. Publicado en 2014 por Fardet y su grupo,[10] predice la probabilidad de que un paciente tenga linfohistiocitosis hemofagocítica. Los nueve criterios incluidos son: *I)* inmunosupresión subyacente conocida, *II)* temperatura elevada, *III)* organomegalia (bazo, hígado o ambos), *IV)* cantidad de citopenias (1, 2 o 3 líneas celulares), *V)* concentración de ferritina, *VI)* concentraciones de triglicéridos, *VII)* de fibrinógeno, *VIII)* de aspartato aminotransferasa (AST) y *IX)* hemofagocitosis presente en el aspirado de médula ósea. El sistema de puntuación varía de 0 a 337, y una puntuación más alta corresponde a una mayor probabilidad de linfohistiocitosis hemofagocítica.[9,10] El HScore es más sensible y específico que los criterios HLH-2004 en la manifestación inicial del paciente, pero tiene una precisión diagnóstica similar a medida que el paciente se agrava.

En 1994 se desarrolló el primer protocolo internacional de tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica por la Sociedad de Histiocitos, lo que resultó en un aumento importante de la tasa de supervivencia al 55% con una mediana de seguimiento de 3.1 años.[2]

La linfohistiocitosis hemofagocítica se asocia con infecciones y neoplasias hematológicas principalmente; sin embargo, no hay reportes de pacientes con pancreatitis metabólica reactiva debido al incremento de los triglicéridos, por lo que consideramos de suma importancia dar a conocer que el mismo síndrome hemofagocítico puede generar múltiples complicaciones.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 29 años, originario de la ciudad de Campeche, sin antecedentes de padecimientos crónico-degenerativos. El 17 de octubre de 2025 tuvo fiebre no cuantificada y malestar general asociados con polialtralgias y mialgias. Acudió por atención médica particular y fue tratado por cuadro viral debido a probable chikunguña. Asimismo, se encontró una úlcera dolorosa en la cara ventral del pene, incremento del tamaño de los ganglios inguinales en forma bilateral y exantema maculopapular de alivio espontáneo, por el que se indicó tratamiento antimicrobiano empírico sin mejoría. Ante la persistencia del cuadro febril se decidió iniciar

protocolo diagnóstico; se obtuvo resultado positivo para VIH; sin embargo, el paciente decidió no iniciar tratamiento antirretroviral.

En la siguiente semana tuvo diarrea e ictericia progresiva, asociadas con náuseas, vómitos y dolor abdominal localizado en el hipogastrio y posteriormente difuso, de predominio en el hipocondrio derecho y epigastrio con irradiación en cinturón a la región lumbar. No tuvo alivio con analgésicos, por lo que acudió a urgencias donde se documentó leucocitosis, hiperbilirrubinemia mixta, elevación de AST, ALT, GGT, FA, amilasa, lipasa, creatinina y urea, además de acidosis metabólica severa y anuria. **Cuadro 1**
Los estudios de imagen por tomografía de abdomen revelaron hepatoesplenomegalia importante, vesícula distendida con lodo y litiasis, sin dilatación de las vías biliares, líquido libre abdominal y alteraciones pancreáticas estructurales, por lo que, de acuerdo con sus datos clínicos y estudios de imagen, se estableció el diagnóstico de pancreatitis aguda de origen litiásico al documentarse litiasis vesicular y cumplir los tres criterios diagnósticos de pancreatitis.

Debido a que el paciente tenía hepatitis reactiva y lesión renal aguda, en el contexto de infección por VIH, se decidió su ingreso a la unidad de cuidados intensivos de adultos, donde se llevó a cabo reanimación hídrica y tratamiento del dolor. Durante su estancia en esa unidad tuvo un

Cuadro 1. Control de laboratorio al ingreso y egreso del paciente (continúa en la siguiente página)

	12 de noviembre	24 de noviembre
Grupo sanguíneo	O positivo	
Coombs directo	No reactivo	
Biometría hemática		
Leucocitos (x 10^3/µL)	7.03	2.94
Eritrocitos (x 10^6/µL)	3.86	3.87
Hemoglobina (g/dL)	10.14	10.27
Hematocrito (%)	10.14	29.96
Volumen corpuscular medio (fL)	77.27	77.29
Concentración media de hemoglobina (pg)	26.25	26.49
Rango de distribución eritrocitario (%)	15	15.7
Plaquetas (x 10^3/µL)	55.43	161.80
Neutrófilos (x10^3/µL)	4.93 (70.1%)	1.74 (59.2%)
Linfocitos (x10^3/µL)	1.31 (18.6%)	0.87 (29.8%)
Monocitos (x10^3/µL)	0.71 (10.1%)	0.26 (8.9%)
Eosinófilos (x10^3/µL)	0.03 (0.4%)	0 (0.11%)
Basófilos (x10^3/µL)	0.04 (0.5%)	0.09 (1.9%)
Diferencial manual		
Linfocitos (%)	13	
Segmentados (%)	66	
Bandas (%)	6	
Mielocitos (%)	2	
Ferritina (ng/mL)	4000	

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.33

Cuadro 1. Control de laboratorio al ingreso y egreso del paciente (continúa en la siguiente página)

	12 de noviembre	24 de noviembre
Tiempo de coagulación		
Tiempo de protrombina (segundos)	12.80	
INR	1.11	
Porcentaje de actividad	60	
Tiempo de tromboplastina parcial (segundos)	30.20	
Fibrinógeno (mg/dL)	553	
Química sanguínea		
Glucosa sérica (mg/dL)	55	178
Urea (mg/dL)	241.82	66.34
BUN (mg/dL)	113	31
Creatinina sérica (mg/dL)	7.19	0.82
Ácido úrico (mg/dL)	28.0	4.60
Triglicéridos (mg/dL)	1100	262
Colesterol total (mg/dL)	263.00	240
Perfil hepático		
Bilirrubina total (mg/dL)	9.40	
Bilirrubina conjugada (mg/dL)	7.10	
Bilirrubina no conjugada (mg/dL)	2.30	
AST (U/L)	1084	
ALT (U/L)	146	
GGT (U/L)	2198	
DHL (U/L)	7325	
Proteínas totales (g/dL)	4.70	
Albumina (g/dL)	2.70	
Globulina (g/dL)	2	
Relación A/G (mg/dL)	1.35	
Fosfatasa alcalina (U/L)	815	
Lipasa (U/L)	1577	
Amilasa (U/L)	436	
Electrólitos séricos		
Sodio (mmol/dL)	143	138
Potasio (mmol/L)	3.80	3.90
Calcio (mg/dL)	7.60	7.30
Cloro (mmol/dL)	112.00	104
Magnesio (mg/dL)	2.58	1.20
Fósforo (mg/dL)	6.19	4

Cuadro 1. Control de laboratorio al ingreso y egreso del paciente

	12 de noviembre	24 de noviembre
Examen general de orina		
Color	Amarillo	
Aspecto	Turbio	
pH	6.0	
Densidad	1.025	
Glucosa	Negativo	
Proteínas (mg/dL)	100	
Sangre (hem/µL)	80	
Cuerpos cetónicos	Negativo	
Bilirrubinas	Moderadas	
Urobilinógeno (UE/L)	0.20	
Nitritos	Negativo	
Esterasa leucocitaria	Negativo	
Leucocitos por campo	1-2	
Filamentos	Escasos	
Eritrocitos	4-6	
Cilindros	Cilindros granulosos 1-2 por campo	

episodio de hematemesis y drenaje de residuo gástrico en pozos de café por sonda nasogástrica, que ameritó tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

Al cuarto día de evolución el paciente solicitó egreso voluntario por mejoría; sin embargo, durante el mismo día acudió al servicio de urgencias por exacerbación del dolor abdominal. Los estudios paraclínicos mostraron incremento del ácido úrico, bilirrubina y enzimas pancreáticas (**Cuadro 1**), por lo que se otorgó tratamiento, principalmente con hidratación intravenosa. Al volver a analizar el caso para revalorar su ingreso se consideró que, debido a que en los estudios iniciales de imagen el lito vesicular reportaba un tamaño de 2 cm, sin datos de obstrucción de acuerdo con la medición del conducto cístico de 5 mm, era muy poco probable que la pancreatitis fuese de origen biliar. A la reexploración física se detectó hepatoesplenomegalia.

Los estudios de laboratorio adicionales revelaron fibrinógeno elevado, concentraciones de ferritina de más de 4000 ng/mL, incremento de la hipertrigliceridemia (> 1100 mg/dL), disminución del recuento eritrocitario y plaquetario, anisopoiquilocitosis e hipocromía +++. En el frotis de sangre periférica se observaron plaquetas de aspecto normal, dispoyesis en neutrófilos, sin células neoplásicas o ajenas a la médula ósea (**Figura 1**), por lo que ya tenía más de cinco criterios clínico-analíticos para la sospecha de síndrome hemofagocítico.

Se solicitó valoración por el servicio de hematología que, por alta sospecha de síndrome hemofagocítico, inició de manera inmediata la administración de tratamiento empírico, con bolos de dexametasona a dosis de 40 mg diarios durante cuatro días, e indicó el inicio de terapia antirretroviral, con lo que en los siguientes 10 días el paciente mostró alivio del cuadro con normalización de enzimas pancreáticas,

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.33

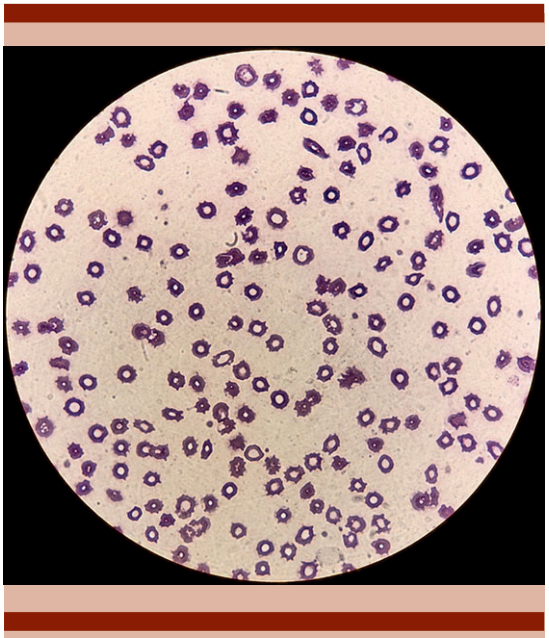


Figura 1. Frotis de sangre periférica que muestra anisopoiquilocitosis; hipocromía marcada en serie roja.

hepáticas y disminución de las citopenias. El paciente recibió el alta hospitalaria y continúa en protocolo diagnóstico por parte de los servicios de hematología e infectología para seguir con su tratamiento de la infección por VIH.

DISCUSIÓN

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad que se produce por una activación excesiva del sistema inmunológico que resulta ineficaz. Puede ser una enfermedad grave, amenazante para la vida y de difícil diagnóstico para el médico clínico. Su incidencia es baja, aproximadamente se reportan 1.2 casos por cada millón de personas al año, aunque se cree que está infradiagnosticada por no considerarla en los protocolos diagnósticos porque se asume que todo paciente que vive con VIH tiene alteraciones hematológicas, lo que hace su diagnóstico muy difícil.[11]

Típicamente se divide en dos grupos: primaria y secundaria.[11] La forma primaria, conocida como linfohistiocitosis hemofagocítica familiar autosómica recesiva, es de incidencia desconocida porque todos los estudios epidemiológicos abarcan a los casos secundarios.

En cuanto a la forma secundaria, existe una serie de afecciones que la desencadenan; las infecciones son las responsables del 50% de los casos (la mayor parte se asocia con infecciones virales), seguidas de malignidad, enfermedades reumatológicas y síndrome de inmunodeficiencia.[12] Entre las causas infecciosas es importante descartar infección por el grupo de herpes virus, parvovirus B19 y VIH (como en el paciente del caso). De las causas malignas, las neoplasias hematológicas son las más comunes y en las enfermedades reumatológicas el lupus eritematoso sistémico es el de mayor prevalencia.[13]

Actualmente se desconoce la fisiopatología exacta de la enfermedad; sin embargo, se han identificado ciertas características que podrían explicar sus síntomas: existe una hiperactivación de macrófagos con hipersecreción de citocinas, lo que puede explicar el daño a ciertos órganos. También se cree que hay una eliminación ineficaz de los antígenos, que conlleva a una estimulación inmunitaria y a hemofagocitosis inapropiada. Existe también una activación excesiva de los linfocitos T CD8, que se puede medir a través del CD25 con una actividad disminuida de los linfocitos NK.[13]

Esta enfermedad se caracteriza, principalmente, por fiebre, esplenomegalia y citopenias que pueden asociarse con hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia con coagulopatía, afección hepática caracterizada por elevación de las transaminasas y síntomas neurológicos, como convulsiones, ataxia y alteraciones del estado mental. Hay ciertas características clínicas y paraclínicas que coexisten en los pacientes y no están incluidas entre los criterios diagnósticos, como hepatomegalia, adenopatías, elevación de transaminasas y alteraciones neurológicas, ede-

ma, ictericia, hipoalbuminemia, hiponatremia e hipertrigliceridemia. El paciente del caso inicialmente acudió al hospital por dolor abdominal característico de una pancreatitis con los tres criterios clínicos de su diagnóstico (elevación de las enzimas pancreáticas, imagen sugerente de alteraciones pancreáticas y clínica típica), por lo que se indicó el tratamiento correspondiente, con lo cual se logró disminuir los triglicéridos a menos de 500 mg/dL; después de ello el paciente mostró mejoría clínica importante.

Durante su hospitalización se identificó que cumplía con 5 de 8 puntos para considerar síndrome hemofagocítico y, al asociarse con incremento importante de los triglicéridos, manifestó una pancreatitis metabólica.[14] La elevación de los triglicéridos es un factor principal de riesgo de pancreatitis. Hay dos importantes mecanismos que lo explican: uno, el daño directo de los ácidos grasos al tejido pancreático; por lo general, éstos no son tóxicos unidos a la albúmina, pero en la hipertrigliceridemia se supera la capacidad de la albúmina para su transporte, lo que aumenta su toxicidad y desencadena la respuesta enzimática en el páncreas tras su degradación por la lipasa endotelial. Un segundo mecanismo se explica por los quilomicrones, que pueden obstruir la circulación distal pancreática causando isquemia (descrito en hiperlipidemia tipo I, en la que se altera la reología sanguínea), lo que modifica la arquitectura acinar.[15]

CONCLUSIONES

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad hiperinflamatoria grave caracterizada por una activación inmunitaria desregulada que puede afectar múltiples órganos, incluido el páncreas. La pancreatitis, aunque poco frecuente como manifestación del síndrome hemofagocítico, representa una complicación significativa que agrava el pronóstico debido al incremento del daño tisular y del riesgo de insuficiencia orgánica múltiple. La relación entre ambas afecciones se sustenta en la tormenta de citocinas, que promueve inflamación sistémica, activación de macrófagos y disfunción orgánica progresiva. El reconocimiento temprano del síndrome hemofagocítico es decisivo debido a que su manifestación clínica puede simular infecciones graves o procesos inflamatorios abdominales, lo que retrasa el diagnóstico y tratamiento. La terapia inmunomoduladora dirigida al síndrome hemofagocítico y el soporte intensivo frente a la pancreatitis son determinantes para la supervivencia. En conjunto, la coexistencia de síndrome hemofagocítico y pancreatitis pone de manifiesto la necesidad de un enfoque multidisciplinario, de un diagnóstico oportuno y de tratamientos agresivos que controlen la respuesta inflamatoria sistémica, con el fin de mejorar los resultados clínicos y reducir la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Gioia C, Paroli M, Izzo R, et al. Pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome: A case report and review of the literature. Int J Mol Sci 2024; 25 (11): 5921. https://doi.org/10.3390/ijms25115921
2. Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. Lancet 1939; 234 (6047): 194-8.
3. Salunke B, Savarkar S, Patil VP. Hemophagocytic syndrome-an approach to the management. Indian J Crit Care Med 2019; 23 (Suppl 3): S191-S196. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23251
4. Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. Clin Rheumatol 2021; 40 (4): 1233-44. https://doi.org/10.1007/s10067-020-05569-4
5. Manji F, Wilson E, Mahe E, et al. Acute HIV infection presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis: case report and review of the literature. BMC Infect Dis 2017; 17 (1): 633. https://doi.org/10.1186/s12879-017-2732-y
6. Hsu JI, Nikiforow S, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. Blood 2025: blood.2025031100. https://doi.org/10.1182/blood.2025031100
7. Henter JI. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. N Engl J Med 2025; 392 (6): 584-598. https://doi.org/10.1056/NEJMra2314005
8. Bautista KAE, Fossas PG, Rodríguez EL. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. Gac Méd Méx 2013; 149 (4): 431-457.
9. Toumeh N, Abu-Zeinah KF, Godby RC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A narrative review of the pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment, and prognosis. Ann Blood 2025; 10: 8.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.33

10. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol 2014; 66 (9): 2613-20. https://doi.org/10.1002/art.38690
11. Mayor-Vázquez E, Cuenca Fito E, Marcos-Neira P, et al. Cytokine release syndrome and hemophagocytic syndrome associated with immunotherapy: A narrative review. Med Intensiva (Engl Ed). 2025: 502254. https://doi.org/10.1016/j.medine.2025.502254
12. Konkol S, Killeen RB, Rai M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
13. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. J Blood Med 2014; 5: 69-86. https://doi.org/10.2147/JBM.S46255
14. Song K, Wu Z, Meng J, et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor for complications of acute pancreatitis and the development of a severity prediction model. HPB (Oxford) 2023; 25 (9): 1065-1073. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2023.05.006
15. Jiménez Forero SJ, Roa Saavedra DX, Villalba MC. Pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia: presentación de dos casos clínicos. Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 367-371.

Artículo de opinión
Rev Hematol Mex 2026; 2: e69.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.69

Actividades y perspectivas de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología

Activities and prospects of the Mexican Association for the Study of Hematology.

Andrés Gómez De León,[1] Efreen Montaño Figueroa,[2] Pedro A Zárate Rodríguez,[3] Brenda L Acosta Maldonado,[4] Efraín Aquino Fernández,[5] Luis M Villela Martínez,[6] Christian O Ramos Peñafiel,[2] Mayra Oviedo Pell,[7] María E García De León,[8] María de los Ángeles del Campo Martínez[9]

Resumen

La Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH) busca promover la educación e investigación en hematología en México y América Latina. Este artículo documenta la evolución institucional de la AMEH durante el periodo 2023-2025. El texto ofrece un análisis crítico acerca de la internacionalización de la hematología mexicana, la repercusión de los nuevos grupos de trabajo, y caracteriza el bienestar profesional en nuestra comunidad, temas de alto interés para los lectores de la revista. Durante el periodo 2023-2025 se implementaron grupos de trabajo (leucemias, mieloma, trasplante) y comités permanentes (educación, científico, divulgación) para dar continuidad a proyectos. En el ámbito académico, las sesiones virtuales promediaron 422 asistentes de 14 países. Se instauró el Premio AMEH "Por la Hematología de México" con apoyos de hasta 500,000 MXN. Asimismo, se caracterizó por primera vez el bienestar profesional, reportando un 48% de síndrome de desgaste en la comunidad. *Revista de Hematología* incrementó su impacto digital, en 2024 alcanzó 240,000 visitas. Finalmente, se facilitó el acceso de residentes a programas internacionales, como el *EHA Exam* y *ASH Fundamentals*. Durante el periodo 2023-2025, la AMEH consolidó un proceso de fortalecimiento institucional, expansión académica e internacionalización. Persisten retos en la implementación de actividades de abogacía, expansión de educación y el fortalecimiento institucional, áreas que definen la agenda futura.
PALABRAS CLAVE: Hematología; educación médica; investigación; sociedades médicas; México.

Abstract

The Mexican Association for the Study of Hematology (AMEH) aims to promote education and research in hematology in Mexico and Latin America. This article documents the institutional evolution of AMEH during the 2023-2025 period. The text offers a critical analysis of the internationalization of Mexican hematology and the impact of new working groups, while also characterizing professional well-being within our community, topics of great interest to the journal's readers. During the 2023-2025 period, working groups (leukemia, myeloma, transplant) and permanent committees (education, scientific, advocacy) were implemented to ensure project continuity. Academically, virtual sessions averaged 422 attendees from 14 countries. The AMEH "For the Hematology of Mexico" award was established, offering grants up to MXN 500,000. Additionally, professional well-being was characterized for the first time, reporting 48% burnout in the community. *Revista de Hematología* increased its digital impact, reaching 240,000 visits in 2024. Finally, residents' access to international programs like the EHA Exam and

[1] Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.
[2] Hospital General de México, Ciudad de México.
[3] Laboratorios Diagnomol, Ciudad de México.
[4] Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.
[5] Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.
[6] ISSSTESon, Hermosillo, Sonora, México.
[7] Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A.C.
[8] Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A.C.
[9] Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: 25 de marzo 2026
Aceptado: 22 de junio 2026

Correspondencia
María de los Ángeles del Campo Martínez
angeleshpinp@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Gómez-De León A, Montaño-Figueroa E, Zárate-Rodríguez PA, Acosta-Maldonado BL, Aquino-Fernández E, Villela-Martínez LM, Ramos-Peñafiel CO, Oviedo-Pell M, García-De León ME, Del Campo-Martínez MA. Actividades y perspectivas de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología. Hematol Méx 2026; 2: e69.

ASH Fundamentals was facilitated. During the 2023-2025 period, AMEH consolidated a process of institutional strengthening, academic expansion, and internationalization. Challenges remain in the implementation of advocacy activities, expansion of education, and institutional strengthening, areas that define the future agenda.
KEYWORDS: Hematology; Medical education; Research; Medical societies; Mexico.

INTRODUCCIÓN

La Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH) es una organización médica fundada en 1959 con la misión de promover la educación, la investigación y la representación de los especialistas ante instituciones de salud, organismos gubernamentales y sociedades afines, nacionales e internacionales.[1] Su propósito es impulsar el desarrollo de la hematología en todos los niveles, contribuyendo así a mejorar los desenlaces de las personas y familias afectadas por enfermedades hematológicas en México y en la región latinoamericana. Este artículo describe las principales actividades y logros de la AMEH durante el periodo 2023-2025 con el objetivo de compartir esta información con la comunidad médica de México y de países hispanohablantes, y documentar el efecto de las estrategias implementadas por la mesa directiva en este periodo a través de un análisis descriptivo institucional, utilizando registros administrativos, encuestas y otras métricas digitales.

Organización y estructura

Con el objetivo de fortalecer la organización y ampliar la participación de sus miembros, se implementaron cambios sustantivos en la estructura organizacional mediante la actualización de sus estatutos. Estas modificaciones tuvieron como finalidad fortalecer la cohesión entre los investigadores nacionales que trabajan de manera colectiva integrándose oficialmente bajo el marco de la AMEH como grupos de trabajo. Este modelo facilita tareas administrativas y logísticas, así como la promoción y difusión de información de forma colectiva. Ejemplos de los grupos activos integrados a AMEH incluyen: el Grupo de Trabajo de Leucemias Agudas (GTLA),[2] el Grupo Cooperativo de Mieloma Múltiple en México (COMIMMEX), y el Grupo de Trasplante (TCTMX) desarrollado en colaboración con la Sociedad de Trasplante y Terapia Celular y la Sociedad de TCP y Terapia Celular en Pediatría.[3] Recientemente se constituyó el Grupo de Leucemias Crónicas y se han iniciado los procesos para la formación de grupos en otras áreas de interés, como linfoma, hematología pediátrica, hemostasia y trombosis y medicina transfusional.

Asimismo, con el objetivo de empoderar a los asociados y promover su participación, se crearon los Comités de Educación y Entrenamiento, Comité Científico y Comité de Diseminación y Abogacía (**Cuadro 1**). Estos comités permitirán a los miembros desarrollar iniciativas alineadas con los objetivos estratégicos de AMEH en tres áreas prioritarias. Su diseño, con periodos de tres años, busca trascender la duración de cada mesa directiva y garantizar la continuidad de proyectos. En octubre de 2025 se lanzó la primera convocatoria del Comité de Educación y Entrenamiento, elegido grupo piloto, con inicio previsto para 2026.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.69

Cuadro 1. Comités de la AMEH: misión y principales objetivos

Estado	Misión y enfoque principal	Principales funciones y objetivos
Comité de Educación y Entrenamiento	Promover la formación continua, la actualización científica y el desarrollo profesional en hematología mediante programas educativos innovadores y accesibles	Organizar cursos, congresos y talleres; fomentar la certificación y recertificación profesional; desarrollar materiales educativos; fortalecer alianzas con universidades e instituciones de salud, y promover la enseñanza y mentoría de nuevas generaciones
Comité Científico	Impulsar la investigación clínica, básica y traslacional colaborativa en hematología, fomentando la excelencia científica y la cooperación interdisciplinaria	Diseñar y coordinar proyectos de investigación; evaluar trabajos y subvenciones; promover publicaciones científicas; garantizar el cumplimiento ético y metodológico, y fortalecer la formación de investigadores jóvenes en la especialidad
Comité de Divulgación y Abogacía	Promover la conciencia pública, la educación y la defensa de los derechos de los pacientes con enfermedades hematológicas, fortaleciendo el vínculo entre la comunidad médica, los pacientes y la sociedad	Diseñar y ejecutar estrategias de comunicación; organizar campañas de concientización; representar a la comunidad ante autoridades y medios; impulsar políticas públicas de acceso equitativo, y difundir información veraz y comprensible de hematología

Actividades académicas

Sesiones educativas

Las actividades educativas de la AMEH comprenden la organización de Sesiones Académicas Ordinarias mensuales, el Congreso Nacional de Hematología y el Curso de Residentes. En continuidad con el trabajo de mesas directivas previas, las sesiones académicas se mantuvieron en formato virtual, trasmitidas de forma gratuita a través de los canales de AMEH. Se llevaron a cabo 38 sesiones en 2024 y 30 en 2025 con una mediana de 422 asistentes (límites: 114 y 924) de todos los estados de la República y 14 países (límites: 5 y 17), lo que sugiere un amplio alcance nacional e internacional dentro de la comunidad hematológica hispanohablante.

Las sesiones incluyeron la participación de expertos nacionales e internacionales de países de altos ingresos –como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y Alemania– enfocados en las fronteras del conocimiento y tratamiento óptimo, y de expertos provenientes de países de América Latina, que reflejan la realidad de la región y una propuesta de soluciones a los retos compartidos que implica practicar la especialidad en nuestros países. El programa abarcó una variedad de temas: hematología oncológica, hematología clásica, medicina transfusional y trombosis y hemostasia; se incluyó población pediátrica y adulta. Además, continuó con el formato de las sesiones virtuales para residentes, en las que un alumno de posgrado presenta un caso clínico seguido de la discusión del caso en grupos pequeños bajo la guía de expertos nacionales y la presentación finaliza con una breve revisión de la bibliografía.

Curso Hematología basada en evidencia

Posterior a la pandemia de COVID-19 el curso de repaso anual para el examen de certificación del Consejo Mexicano de Hematología, desarrollado en colaboración con la *American Society of Hematology* (ASH), se llevó a cabo de manera virtual. Esto facilitó la participación de los alumnos de posgrado de otras regiones y eta-

pas de adiestramiento. Desde entonces, el curso evolucionó de un curso de actualización hacia un programa digital de actualización anual abierto al público en general y, por lo tanto, fue renombrado a "Hematología basada en evidencia". En 2024 se modificó su formato para incluir cátedras pregrabadas disponibles a demanda, combinadas con sesiones en vivo. En 2024 contamos con 641 asistentes. En 2025 la cantidad de cátedras pregrabadas se incrementó, preservando para la trasmisión en vivo la presentación de casos y la discusión de preguntas con un panel de expertos en tiempo real; de manera similar a las sesiones en línea, contó con una distribución representativa del contenido impartido y discutido por expertos nacionales e internacionales. Asimismo, el curso "Hematología basada en evidencia" fue gratuito para residentes de tercer año y en 2025 gratuito para todos los residentes.

Congreso Nacional de Hematología

El Congreso Nacional de Hematología es el evento académico más relevante para la comunidad de la hematología mexicana. En 2024 se expandió el programa para incluir contenido diseñado para el desarrollo de capacidades de hematólogos en adiestramiento, incluidos alumnos de pregrado y posgrado, temas de desarrollo profesional y un espacio enfocado a la investigación básica y traslacional. En 2024 contamos con la participación de 60 profesores nacionales, 25 internacionales, 1229 asistentes y la presentación de 373 trabajos libres con 161 casos y 192 trabajos originales. En 2025 el congreso creció ofreciendo un día de actividades exclusivas para alumnos y expandió su duración a cuatro días de actividades académicas.

Curso de Desarrollo de Capacidades de Investigación I3

A fin de atender la necesidad de más investigación clínica en nuestro país y la falta de actividades de investigación clínica como parte rutinaria de la capacitación durante la especialización en hematología, la AMEH llevó a cabo un curso de investigación clínica y experiencia de mentoría estructurada para hematólogos en etapas iniciales de su carrera inspirado en el curso desarrollado por *ASH Clinical Research Training Institute Latin America* (CRTI-LA) con algunas modificaciones, como el uso del castellano y la traducción simultánea.[4] Con el apoyo de esa sociedad, el Curso de Investigación Clínica Integral (I3) se llevó a cabo en 2024 y tuvo el respaldo de profesores nacionales e internacionales (principalmente exalumnos y profesores de CRTI-LA) con la participación de 14 alumnos que recibieron retroalimentación positiva.[5] El curso se repitió en 2025 con resultados similares y se planea una tercera edición para 2026, lo que sugiere la factibilidad de mantener este modelo en una escala nacional.

Premios y subvenciones

En 2025, en adición a los premios por investigación ya realizada, incluidos los premios Luis Sánchez Medal, Samuel Dorantes Mesa y los premios a los mejores trabajos libres, la AMEH instauró el Premio AMEH "Por la Hematología de México" con el fin de impulsar la investigación clínica original en hematología y fortalecer la formación de investigadores en el país. El galardón se otorgará en dos categorías –adultos y pediatría–, cada una con un apoyo económico de hasta 500,000 MXN distribuidos en tres años. Los proyectos deberán desarrollarse íntegramente en México, dirigidos a mejorar el diagnóstico, tratamiento o acceso a la atención de pacientes hematológicos. La convocatoria estará abierta a miembros activos de la AMEH con certificación vigente por el Consejo Mexicano de Hematología y con acompañamiento de un mentor experimentado. Las propuestas serán evaluadas por un comité independiente según su relevancia clínica, originalidad, calidad metodológica y potencial de impacto. Este premio busca incentivar

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.69

la investigación clínica original y la formación de investigadores en hematología en México.

Iniciativas de investigación nacional

En 2024 la AMEH impulsó un estudio precursor sobre angustia moral y agotamiento profesional entre hematólogos en México, con el objetivo de generar evidencia del bienestar de los especialistas y residentes de la disciplina. A través de una encuesta nacional en línea, se recabaron datos de hematólogos de distintas regiones y niveles de experiencia; se evidenció que cerca del 46% de los participantes reportó episodios de angustia moral y el 48% tuvo manifestaciones compatibles con síndrome de desgaste.[6] Estos resultados constituyen la primera caracterización sistemática del bienestar profesional en la comunidad hematológica mexicana. Este esfuerzo refleja el compromiso de la AMEH con la investigación aplicada a la realidad laboral de los especialistas y subraya la necesidad de implementar estrategias institucionales de apoyo, mentoría y equilibrio profesional que favorezcan la salud mental y el desempeño de la fuerza laboral hematológica en el país.

Revista de Hematología

Durante el periodo 2023-2025, *Revista de Hematología* mantuvo su función como órgano oficial de difusión científica de la AMEH y aumentó su alcance digital. Bajo la nueva dirección editorial y un comité científico multidisciplinario, la revista publicó 19 artículos en el último año (11 originales, 2 revisiones narrativas, 3 casos clínicos, 1 *in memoriam*, 1 reseña y 1 carta al editor), con un total de 42 manuscritos recibidos y una tasa de aceptación del 52%. Su alcance digital aumentó, logrando más de 240,000 visitas y 26,000 descargas en 2024, frente a 6000 en 2022. La publicación mantuvo un estricto cumplimiento de los principios éticos internacionales, con acompañamiento técnico a autores emergentes, fortaleciendo la calidad y la cultura editorial nacional. Los objetivos para el siguiente periodo se centran en avanzar hacia la indexación internacional, modernizar la plataforma editorial y promover la internacionalización del contenido.

Colaboraciones internacionales

En 2025 la ASH abrió oficialmente la convocatoria para su programa *Fundamentals for Hematology Fellows* (FHF), una iniciativa global de formación diseñada para hematólogos en entrenamiento. Gracias a la gestión de AMEH en conjunto con miembros mexicanos del *ASH Trainee Council*, los residentes mexicanos accedieron por primera vez a este programa estructurado, lo que permitió su participación en módulos educativos especializados, talleres de mentoría internacional y recursos de aprendizaje de ASH.[7] Esta colaboración amplió las oportunidades de formación internacional para residentes mexicanos. Asimismo, en colaboración con la *European Hematology Association* (EHA), se llevó a cabo por primera vez en México la aplicación del examen EHA (*European Hematology Exam*), una evaluación estandarizada que certifica competencias teóricas en hematología bajo criterios europeos,[8] lo que incorpora la homologación internacional de la formación hematológica en el país.

Áreas de oportunidad y retos para la hematología en México

A pesar de los avances alcanzados en educación, investigación y vinculación internacional durante el periodo 2023-2025, la comunidad hematológica mexicana enfrenta retos estructurales y estratégicos que representan, a la vez, áreas de oportunidad para el fortalecimiento de la especialidad en los próximos años:

1. La disponibilidad irregular de tecnologías diagnósticas y terapias hematológicas esenciales continúa siendo una de las principales

barreras para la atención equitativa y de calidad en México y América Latina. Este desafío requiere una acción coordinada entre sociedades médicas, instituciones de salud y organismos reguladores para garantizar un abastecimiento continuo, transparente y sustentable de medicamentos críticos y terapias avanzadas. La ausencia de acción en este frente perpetúa inequidades y coloca a México en desventaja frente a sistemas de salud comparables en la región.

2. Se identifica la necesidad de fortalecer la presencia de los hematólogos en espacios de decisión clínica, académica y política. La abogacía científica, entendida como la capacidad de influir en decisiones sanitarias desde la evidencia, debe convertirse en un eje transversal de acción gremial. La AMEH podría contribuir como interlocutor técnico y ético ante las autoridades de salud y educación, contribuyendo al diseño de políticas públicas basadas en evidencia que beneficien a los pacientes y al desarrollo profesional de la comunidad médica.
3. Compartir el conocimiento científico hacia públicos más amplios, incluidos médicos de primer contacto, pacientes, familiares y público en general, constituye una prioridad emergente. La hematología mexicana debe ampliar su presencia en medios digitales, redes sociales académicas y plataformas de comunicación pública para difundir los avances científicos de forma accesible, veraz y socialmente relevante. El desarrollo de materiales educativos, infografías y campañas de sensibilización puede fortalecer la percepción social del valor de la especialidad y del trabajo de sus profesionales. Fortalecer la atención y la referencia temprana a través de la educación de médicos de primer contacto debe ser una prioridad.
4. La sostenibilidad de estos proyectos dependerá de la participación de sus miembros y de mecanismos de continuidad. Promover una cultura de participación voluntaria, mentoría y colaboración interinstitucional permitirá fortalecer la identidad y sostenibilidad de la agrupación, asegurando la continuidad de proyectos más allá de los ciclos directivos.
5. La limitada disponibilidad de especialistas, junto con su concentración en centros urbanos, continúa siendo un reto para la equidad en la atención. Es necesario impulsar programas de formación, educación continua y retención que amplíen la cobertura nacional, integren estrategias de comunicación y referencia temprana, y fomenten la colaboración entre instituciones para garantizar el acceso a atención hematológica de calidad en todo el país.

Por último, la aceleración tecnológica ha transformado la educación médica y representa una oportunidad única para democratizar el acceso al conocimiento. La consolidación de ecosistemas digitales de aprendizaje, que integren plataformas interactivas, simuladores y redes de mentoría, permitirá fortalecer la formación continua y conectar a las nuevas generaciones de hematólogos mexicanos con la comunidad científica internacional.

En síntesis, estos retos delinean una agenda de acción con prioridades claras: en el corto plazo, fortalecer la abogacía ante autoridades sanitarias y la educación de médicos de primer contacto; en el mediano plazo, ampliar la distribución de especialistas mediante modelos colaborativos interinstitucionales, y en el horizonte estratégico, consolidar la presencia de México como referente regional en hematología a través de la investigación clínica, la indexación internacional de *Revista de Hematología* y la formación de nuevas generaciones con estándares globales.

CONCLUSIONES

Durante el periodo 2023-2025, la AMEH consolidó un proceso de fortalecimiento institucional,

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.69

expansión e internacionalización que muestra una estrategia orientada a dar continuidad a proyectos académicos, científicos y colaborativos. La creación de grupos de trabajo y comités permanentes, el crecimiento sostenido de sus actividades educativas, el impulso a la investigación clínica y las nuevas alianzas estratégicas internacionales reflejan una visión orientada a la excelencia, la continuidad y el impacto científico. Si bien persisten retos relacionados con el acceso equitativo a terapias, la distribución de especialistas y la necesidad de mayor abogacía y diseminación científica, la AMEH puede contribuir al desarrollo de una agenda orientada a una hematología más colaborativa, visible y globalmente integrada, centrada siempre en mejorar la atención de los pacientes de México y América Latina.

DECLARACIONES

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ningún financiamiento externo.

Uso de IA

Para la elaboración de este manuscrito no se recurrió al uso de herramientas de inteligencia artificial generativa.

Contribución de los autores

Andrés Gómez De León y María de los Ángeles del Campo Martínez: conceptualización. *Andrés Gómez De León, Efreen Montaño Figueroa y Pedro A Zárate Rodríguez:* metodología. *Andrés Gómez De León y Christian O Ramos Peñafiel:* análisis formal. *Brenda L Acosta Maldonado, Efraín Aquino Fernández y Luis M Villela Martínez:* investigación. *Andrés Gómez De León, Mayra Oviedo Pell y María E García De León:* escritura-preparación del borrador original. *María de los Ángeles del Campo Martínez y Andrés Gómez De León:* escritura-revisión y edición. *María de los Ángeles del Campo Martínez y Christian O Ramos Peñafiel:* supervisión. *María de los Ángeles del Campo Martínez:* administración del proyecto.

REFERENCIAS

1. Ruiz-Reyes G. La hematología en México (apuntes históricos y datos actuales). México: Editorial Médica Panamericana; 2009.
2. Crespo-Solis E, Espinosa-Bautista K, Alvarado-Ibarra M, et al. Survival analysis of adult patients with ALL in Mexico City: first report from the Acute Leukemia Workgroup (ALWG) (GTLA). Cancer Med 2018; 7 (6): 2423-33. https://doi.org/10.1002/cam4.1513
3. León AGD, Gil-Flores L, Colunga-Pedraza P, Bourlon C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity in Mexico during the COVID19 pandemic: on the way to recovery. Hematology 2022; 27 (1): 1294-300. https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2156737
4. Sung L, Rego E, Riva E, et al. Development and evaluation of a hematology-oriented clinical research training program in Latin America. J Cancer Educ 2017; 32 (4): 845-9. https://doi.org/10.1007/s13187-016-1015-4
5. Gomez-De Leon A, Demichelis R, Bourlon C, et al. Adapting the American society of hematology crti-la model to build clinical research capacity in Mexico: Results from the ameh-I3 course. Blood 2025; 146 (Suppl. 1): 4653. https://doi.org/10.1182/blood-2025-4653
6. Orta-Martínez RAA, Medina-Olivares FJ, Abel G, et al. Moral distress and burnout among hematologists in Mexico: Results of a National Survey. Blood 2024; 144 (Suppl. 1): 5205-5205. https://doi.org/10.1182/blood-2024-208223
7. ASH Fundamentals for Hematology Fellows. https://www.hematology.org/education/educators/resources-for-training-program-directors/fundamentals-for-hematology-fellows
8. EHA Exam. The European Hematology Association (EHA). https://ehaweb.org/education-training/test-and-tools/eha-exam

Artículo original
Rev Hematol Mex 2026; 2: e61.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.61

Detección del antígeno CD66c por citometría de flujo de próxima generación y su asociación con el reordenamiento de BCR::ABL1 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B de un hospital de tercer nivel de atención en Monterrey

Detection of the CD66c antigen by next-generation flow cytometry and its association with the BCR::ABL1 rearrangement in B-cell acute lymphoblastic leukemia patients from a third-level hospital in Monterrey.

Francisco Javier Rubio Macías, Luis Paulo Ugarte Peláez, Francisco Buendía Peláez, David Gómez Almaguer

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la relación únicamente entre el antígeno CD66c y el estado del cromosoma Filadelfia en una cohorte local de pacientes con leucemia linfoblástica aguda B.
MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con leucemia linfoblástica aguda B diagnosticados entre 2014 y 2024 que tenían evaluación del antígeno CD66c por citometría de flujo de próxima generación (CFPG) y determinación de BCR::ABL1 por hibridación fluorescente *in situ* (FISH), reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR) o ambas; se analizaron asociaciones estadísticas y valores predictivos.
RESULTADOS: Se incluyeron 185 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. El 15.1% fue positivo para reordenamiento BCR::ABL1 y el 64.18% para CD66c. No se observó asociación significativa entre CD66c y Ph+ por FISH (p = 0.227) ni RT-qPCR (p = 0.792). El valor predictivo positivo fue bajo (17.5%) y el negativo fue alto (89.2%), lo que sugiere que la ausencia del marcador podría ser más informativa.
CONCLUSIONES: Aunque la negatividad del antígeno CD66c mostró buen rendimiento para descartar Ph+, no se encontró correlación con la existencia del reordenamiento BCR::ABL1, a diferencia de estudios previos, por lo que los resultados de este estudio no respaldan el uso del antígeno CD66c como sustituto de estudios moleculares en nuestra población.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda; hibridación fluorescente *in situ*; estudio molecular.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate exclusively the relationship between CD66c antigen expression and Ph+ status in a local cohort of patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia.

Facultad de Medicina, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Recibido: 12 de diciembre 2025
Aceptado: 20 de marzo 2026

Correspondencia
Francisco Javier Rubio Macías
dr.franciscorubiomacias@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Rubio-Macías FJ, Ugarte-Peláez LP, Buendía-Peláez F, Gómez-Almaguer D. Detección del antígeno CD66c por citometría de flujo de próxima generación y su asociación con el reordenamiento de BCR::ABL1 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B de un hospital de tercer nivel de atención en Monterrey. Hematol Méx 2026; 2: e61.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive retrospective study including patients diagnosed with B-cell acute lymphoblastic leukemia between 2014 and 2024 who had CD66c assessment by next-generation flow cytometry (NGF) and BCR::ABL1 testing by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and/or real-time quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR). Statistical associations and predictive values were analyzed.
RESULTS: A total of 185 patients met the inclusion criteria. BCR::ABL1 rearrangement was detected in 15.1% of cases, and CD66c expression was observed in 64.1%. No significant association was found between CD66c expression and Ph+ status by FISH ($p = 0.227$) nor RT-qPCR ($p = 0.792$). The positive predictive value was low (17.5%), whereas the negative predictive value was high (89.2%), suggesting that absence of CD66c expression may be more informative.
CONCLUSIONS: Although CD66c negativity showed good performance for ruling out Ph+ status, no correlation was observed with the presence of the BCR::ABL1 rearrangement, in contrast to previous reports. Therefore, our findings do not support the use of CD66c as a surrogate for molecular testing in our population.

KEYWORDS: Acute lymphoblastic leukemia; Fluorescence *in situ* hybridization; Molecular testing.

ANTECEDENTES

En pacientes con leucemia linfoblástica aguda B, determinar la existencia del cromosoma Filadelfia (Ph+) o el reordenamiento BCR::ABL1, t(9;22)(q34;q11.2) es de vital importancia por las implicaciones de pronóstico y tratamiento porque éste se basa en la adición de un inhibidor de la tirosina cinasa,[1] por lo que es importante la estandarización de los marcadores utilizados para el diagnóstico y para determinar la enfermedad medible residual por citometría de flujo que tengan mayor especificidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B, utilizando marcadores de línea celular y marcadores aberrantes.[2,3]

La proteína CD66c pertenece a la familia del antígeno carcinoembrionario, que se observa en las células de origen mieloide y sus precursores normales; sin embargo, es el antígeno mieloide presente de manera aberrante con más frecuencia en leucemia linfoblástica aguda B, además de encontrarse en la mayoría (94%) de los pacientes con reordenamiento BCR::ABL1, t(9;22)(q34;q11.2).[4]

En el estudio de Ohki y su grupo, el más grande de su tipo, se analizaron 48 antígenos de superficie e intracelulares y su asociación con mutaciones genéticas analizadas por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR). Encontraron que el marcador CD66c se expresó en un 40.7% de los casos de leucemia linfoblástica aguda B; se consideró positivo cuando estaba presente en más del 20% de los blastos. Posteriormente, cada marcador se emparejaba con la positividad de cada anormalidad genética y se encontró que de los 46 pacientes que tuvieron el rearreglo BCR::ABL1, el 91% fue CD66c positivo, que fue la translocación en la que más predominaba este marcador, junto con fusiones Ph-*like*.[5,6]

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.61

La asociación de este marcador se comparó con otros desenlaces: respuesta a esteroides, leucocitosis, alteraciones genéticas, edad y riesgo global; se encontró una relación estadísticamente significativa solo para las alteraciones genéticas, por lo tanto, su efecto pronóstico no es independiente, sino atribuido a la anormalidad genética.[4]

Si esta correlación es similar o mayor en nuestra población, podría ser de apoyo en las decisiones terapéuticas en países de bajos ingresos, donde el acceso a los estudios moleculares, como hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o RT-qPCR al momento del diagnóstico es una limitante.

El objetivo de este estudio fue describir la expresión del antígeno CD66c detectado por citometría de flujo de próxima generación (CFPG) y su asociación con el estado del cromosoma Ph+ mediante FISH, RT-qPCR o ambos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B atendidos en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México, con la hipótesis de que la detección del antígeno CD66c mediante CFPG se asocia con positividad del rearreglo del BCR::ABL1 en más del 90% de los casos.[7]

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se evaluaron todos los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de Monterrey, Nuevo León, de 2014 a 2024 diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda B. Se incluyeron todos los pacientes en los que se analizó la presencia del CD66c y estado del cromosoma Ph, sin importar si eran negativos o positivos para éstos para analizar la correlación.

La presencia de CD66c se determinó por citometría de flujo de próxima generación (modelo FACSCanto II, 3 láser, 8 colores, programa de análisis Infinicyt v2.0.) En el panel de citometría de flujo utilizado, los anticuerpos monoclonales se conjugaron con los siguientes fluorocromos: el CD3 citoplasmático (cyCD3) con V450 y el CD3 de superficie con APC-H7; la mieloperoxidasa citoplasmática (MPOc, cyMPO) con FITC; el CD79a citoplasmático (cyCD79ac) con PE; el CD7 con APC; el CD9 con V450; el CD10 con APC; el CD13 con PE; el CD15 con FITC; el CD19 con PE-Cyanine7; el CD20 y el CD21 con V450; el CD22 con APC; el CD24 y el CD38 con APC-H7; el CD34 con PerCP-Cyanine 5.5; el CD66c con PE; la TdT nuclear (nuTdT) con FITC; el CD45 con V500-C; el CD81 con APC-H7; el CD123 con APC; la IgM citoplasmática (cIgM, cyIgM) con FITC; y el CRLF2 con PE, siguiendo los lineamientos estandarizados recomendados por Euroflow. Los resultados se reportaron de manera dicotómica (positivo o negativo) para la presencia de CD66c en el informe de citometría tomando como punto de corte la positividad en más del 20% de los blastos.

El estado del cromosoma Ph+ [BCR::ABL1, t(9;22)(q34;q11.2)] se determinó mediante FISH (200 núcleos en interfase analizados con sonda Vysis/Abbott Inc.) o RT-qPCR (PCR en tiempo real con retrotranscripción con límite de detección p210: 0.0025%, p190: 0.0032%, exones b2a2 y b3a2 para p210 y e1a2 para p190). El mRNA del gen ABL se utilizó como control interno. Para el ensayo se usó el kit geneMAP BCR-ABL1 p190 (mbcr)/p210 (Mbcr) IS-MMR, que previamente se normalizó a la escala internacional (IS), por lo que los resultados son comparables con los obtenidos en todo el mundo.

No se analizaron otras variables clínicas como respuesta a esteroides, leucocitosis, alteraciones genéticas adicionales, edad y riesgo global debido a que no se buscó el efecto en desenlaces de este marcador, sino solo la asociación con el reordenamiento del BCR::ABL1.

Se utilizó SPSS versión 25 para el análisis estadístico. La normalidad de las variables se determinó

por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se representaron con frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión. Se utilizó la prueba χ^2 para la asociación de variables categóricas. La determinación de los valores predictivos se determinó con tablas de contingencia.

Para la elaboración de este estudio no se necesitó la aprobación del Comité de Ética ni el sometimiento de consentimiento informado debido a que fue un estudio descriptivo retrospectivo sin intervención en las decisiones terapéuticas en los pacientes incluidos. Solo se recabó información del resultado de interés sin obtener información personal de los sujetos de estudio.

RESULTADOS

Se documentaron 380 pacientes con leucemia linfoblástica aguda B, de los que solo se incluyeron 185 que contaban con evaluación del CD66c por citometría de flujo de próxima generación (CFPG) y del reordenamiento de BCR::ABL1, t(9;22)(q34;q11.2) por FISH, RT-qPCR o ambos. **Figura 1**

El 15.1% (n = 28) de los pacientes fueron positivos para el reordenamiento BCR::ABL1 y 138 pacientes (64.1%) para CD66c. No se encontró significación estadística entre la presencia de CD66c y Ph+ por método de FISH (p = 0.227), ni por RT-qPCR (p = 0.792). Once pacientes tenían evaluación de cromosoma Ph+ por FISH y RT-qPCR, de los que en 10 pacientes concordaba el resultado entre ambos métodos, mientras que un paciente tenía FISH positivo con RT-qPCR negativo; sin embargo, el paciente solo tenía medición del transcrito p190.

Cuando se detectó el cromosoma Ph+ independientemente del método (FISH y RT-qPCR), el valor predictivo positivo del CD66c fue del 17.5% y el negativo del 89.2%. Pero, cuando se hizo el análisis por cada método en específico, la detección del Ph+ por RT-qPCR tuvo una prevalencia del 194%, con un valor predictivo positivo del 20% y negativo del 82.8%, mientras que, por FISH, la prevalencia fue del 10%, con un valor predictivo positivo del 14% y negativo del 96.6%. **Cuadro 1**

Se evaluó la capacidad discriminativa de la expresión de CD66c por citometría de flujo para identificar casos con cromosoma Filadelfia positivo mediante análisis de curva ROC. El área bajo la curva (AUC) fue de 0.57 (EE 0.058; IC95%: 0.456-0.684; p = 0.252). Este valor indica una capacidad discriminativa baja, apenas superior al azar. Además, el intervalo de confianza incluyó el valor 0.5, y la diferencia respecto del azar no alcanzó significación estadística. Estos resultados sugieren que la expresión de CD66c, evaluada de manera aislada, no permite discriminar adecuadamente entre casos Ph+ y Ph-.

DISCUSIÓN

Este estudio incluyó una cohorte de diez años de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda B en la que se evaluó la utilidad solo del antígeno CD66c como marcador asociado con el reordenamiento BCR::ABL1, t(9;22)(q34;q11.2); se comparó su expresión por citometría de flujo de próxima generación (CFPG) con la positividad del cromosoma Ph detectado mediante FISH, RT-qPCR o ambos. Desde una perspectiva operativa y al considerar el contexto de países de ingresos medios o bajos, se planteó la hipótesis de que CD66c podría funcionar como método accesible para orientar decisiones terapéuticas iniciales en ausencia temporal de estudios moleculares.

Se incluyeron todos los casos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda B que tenían ambas evaluaciones (CD66c y estado del cromosoma Filadelfia) independientemente de su positividad o negatividad, sin excluirse en función del

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.61

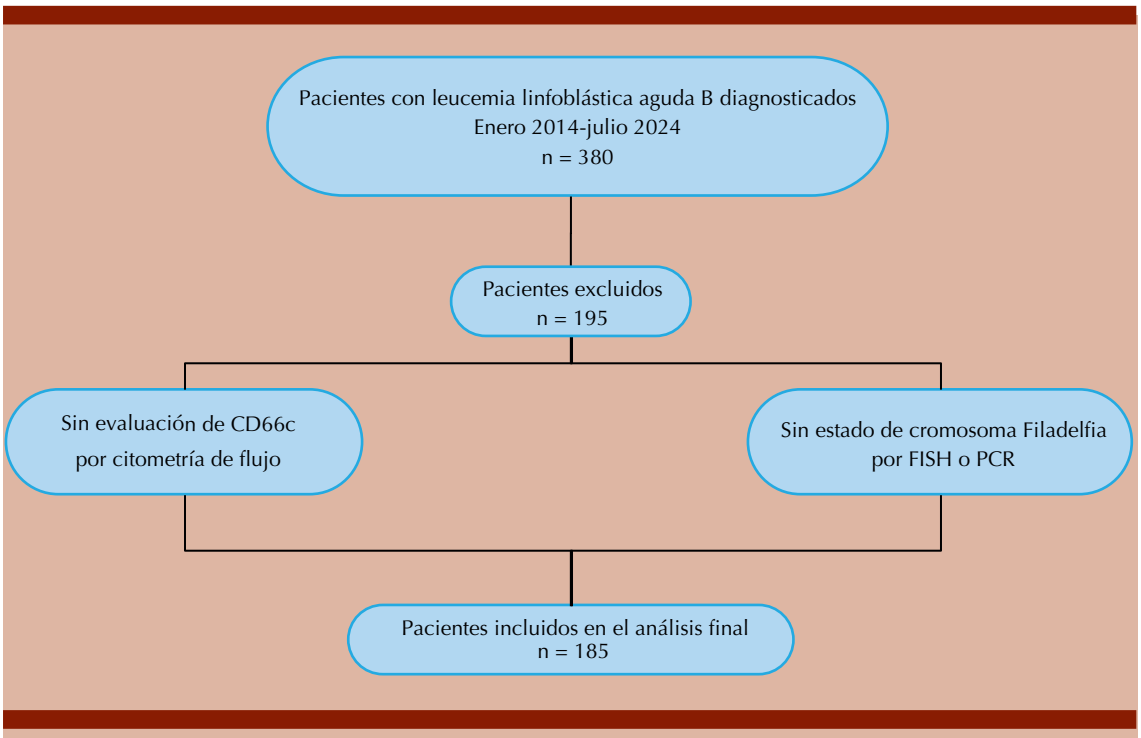


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de pacientes.

Cuadro 1. Tabla cruzada y valores predictivos según la positividad del antígeno CD66c por citometría de flujo de próxima generación y el estado del cromosoma Filadelfia mediante RT-qPCR o FISH

		Estado Filadelfia				
		Positivo		Negativo		
		PCR	FISH	PCR	FISH	
CD66c	Positivo	14	7	56	43	VPP = 17.5%
		21		99		
	Negativo	6	1	29	29	VPN = 89.2%
		7		58		
		Total Ph (+) 28		Total Ph (-) 157		

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; FISH: hibridación fluorescente *in situ*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

resultado, lo que reduce el sesgo de selección y refleja la práctica clínica real en nuestra institución, donde los estudios son pagados por los pacientes.

La prevalencia de leucemia linfoblástica aguda B Ph+ en esta cohorte fue del 15.1%, que coincide con la bibliografía internacional; sin embargo, la asociación de CD66c con el reordenamiento del BCR::ABL1 no demostró una correlación estadísticamente significativa entre ambas variables con un valor predictivo positivo bajo (17.5%), mientras que el negativo fue más elevado (89.2%), lo que sugiere que la ausencia

de CD66c podría proporcionar más información que su presencia en el contexto diagnóstico. Estos resultados contrastan con lo descrito en la bibliografía, en la que la expresión de CD66c mostró una fuerte asociación con la presencia de BCR::ABL1, que incluso alcanzó un 91% en los casos positivos.[4,5,7]

Los resultados obtenidos en este estudio no respaldan su uso como sustituto del análisis genético, estratificación de riesgo o selección temprana de terapias dirigidas debido a su bajo rendimiento como predictor positivo, por lo que, aunque el CD66c tenga buen valor predictivo negativo, su uso clínico solo debe interpretarse como un marcador complementario, más que determinante de presencia o ausencia del BCR::ABL1 y su aplicación debe considerarse con cautela y nunca como sustituto de las pruebas moleculares confirmatorias.

En este análisis, la expresión de CD66c mostró una capacidad limitada para predecir la presencia de cromosoma Filadelfia positivo. El AUC de 0.57 indica una discriminación escasa y no significativa, lo que sugiere que CD66c, como marcador único, carece de utilidad diagnóstica para identificar enfermedad Ph+.

Si bien CD66c se ha descrito como asociado con ciertos subtipos de leucemia linfoblástica aguda B, los hallazgos de este estudio indican que su expresión no es suficiente como método predictivo independiente para el estado BCR-ABL1. Es posible que su valor sea mayor cuando se evalúa como parte de un panel inmunofenotípico más amplio o en combinación con otras variables clínicas y moleculares.

No se estudiaron las características de los pacientes que resultaron positivos para CD66c y BCR::ABL1 porque el estudio no estaba enfocado en describir su efecto, sino la correlación entre ambas, pero, de encontrar una correlación estrecha, tal vez sí sería pertinente analizar las características personales, manifestación clínica y desenlaces. El determinante de realizar FISH o RT-qPCR fue el recurso económico de los pacientes porque ellos mismos los sustentan; en caso de discordancia se tomó como referencia el FISH. Asimismo, el estudio aporta evidencia generada en población mexicana, que difiere genética y epidemiológicamente de las poblaciones asiáticas en las que se ha descrito una fuerte asociación entre CD66c y el reordenamiento BCR::ABL1. Estos resultados no reproducen esa asociación, resaltan la importancia de validar marcadores inmunofenotípicos en contextos poblacionales específicos y constituyen conocimiento original relevante para nuestra región.

CONCLUSIONES

Aunque el valor predictivo negativo para el cromosoma Ph+ cuando el antígeno mieloide CD66c no se detecta por citometría de flujo de próxima generación tenga alto rendimiento, en este estudio no se encontró asociación entre la positividad de CD66c y la presencia de cromosoma Ph+ por FISH, RT-qPCR o ambos, lo que contrasta con lo encontrado en otras poblaciones donde las características genéticas son completamente distintas. Se necesita una muestra mayor para analizar y determinar la utilidad en centros sin acceso a estudios moleculares para el inicio de tratamiento; sin embargo, estos resultados no respaldan en este momento su uso como alternativa de la valoración del reordenamiento BCR::ABL1 en la población mexicana.

DECLARACIONES

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ningún financiamiento externo.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.61

REFERENCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. Versión 2025. NCCN.org.
2. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, et al.; EuroFlow Consortium. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood 2017; 129 (3): 347-357. https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-726307
3. Tang GS, Wu J, Liu M, et al. BCR-ABL1 and CD66c exhibit high concordance in minimal residual disease detection of adult B-acute lymphoblastic leukemia. Am J Transl Res 2015; 7 (3): 632-640.
4. Kiyokawa N, Iijima K, Tomita O, et al. Significance of CD66c expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res 2014; 38 (1): 42-48. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.10.008
5. Ohki K, Takahashi H, Fukushima T, et al.; Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). Impact of immunophenotypic characteristics on genetic subgrouping in childhood acute lymphoblastic leukemia: TCCSG study L04-16. Genes Chromosomes Cancer 2020; 59 (10): 551-561. https://doi.org/10.1002/gcc.22858
6. Corrente F, Bellesi S, Metafuni E, et al. Role of flow-cytometric immunophenotyping in prediction of BCR/ABL1 gene rearrangement in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Cytometry B Clin Cytom 2018; 94 (3): 468-476. https://doi.org/10.1002/cyto.b.21631
7. Tran TT, Thai TM, Cao NTB, et al. Rapid screening B-cell acute lymphoblastic leukemia with BCR::ABL1 fusion transcript by aberrant immunophenotype. Biomed Res Ther 2025; 12 (6): 7481-7488.

Revista de Hematología

Ciudad de México a 20 de mayo de 2026

Estimado Comité Editorial de la Revista de Hematología:

Apreciable Comité Editorial de la Revista de Hematología, derivado de un análisis del título del artículo "Administración de hierro intravenoso en el tratamiento de la anemia asociada con el cáncer ginecológico o de mama en una clínica de anemias", publicado en su honorable revista en el número 1 de 2025 (Rev Hematol Mex 2025; 1: 1-8, https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.33), expresamos la siguiente aclaración:

La denominación de "clínica de anemias" fue utilizada con base en el término de la Real Academia de la Lengua y la Real Academia de Medicina que asienta como clínica al "Ejercicio práctico de la medicina relacionado con la observación directa del paciente y con su tratamiento".

Esto para aclarar que, en el artículo citado, clínica no está relacionado con "un establecimiento sanitario ligado, por lo general, a una institución docente y que atiende pacientes de diversas enfermedades en régimen de internado o ambulatorio ni mucho menos con el concepto administrativo del Instituto Mexicano del Seguro Social que se plasma dentro del inventario físico de unidades".

Por lo tanto, en el ejercicio clínico de la atención de las anemias de pacientes con cáncer ginecológico, en la consulta de hematología de la UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Centro Médico Nacional La Raza, se describió el artículo previamente mencionado.

Agradecemos su atención.

Atentamente
Dr. Alexis Nevid Fuentes Otero
Dra. Abril Adriana Arellano Llamas
Dr. Efreen Horacio Montaño Figueroa

Caso clínico
Rev Hematol Mex 2026; 2: e56.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.56

Hemoglobinuria paroxística nocturna de larga evolución: desafíos terapéuticos

Long history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Therapeutic challenges.

Ana K Rodríguez Blanco,[1] Andrea D Medina Alonzo,[1] Mariana B Castillo Góngora,[1] Jorge E Perera Ruiz,[1] Héctor R Estrella Pozo[2]

Resumen

ANTECEDENTES: La hemoglobinuria paroxística nocturna, también llamada síndrome de Marchiafava-Micheli, es un trastorno clonal que se manifiesta con anemia hemolítica intravascular por activación del complemento.
CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 30 años con hemoglobinuria paroxística nocturna de larga evolución, resistente a tratamiento convencional y con síndrome anémico severo (hemoglobina < 7 g/dL) y hemólisis masiva. Tras una complicación por hipoxia que requirió soporte ventilatorio, se administró eculizumab. La dosis estándar resultó insuficiente, por lo que precisó un ajuste ascendente a 1200 mg cada dos semanas para alcanzar estabilidad clínica y hematológica. A pesar de esto, la evolución se ha complicado por una trombosis venosa profunda y la necesidad de transfusiones periódicas, exacerbadas por un apego terapéutico subóptimo.
CONCLUSIÓN: El pronóstico de los pacientes con esta enfermedad es favorable si el tratamiento es el correcto; el tratamiento de los síntomas o solo de la anemia no es suficiente para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Eculizumab; hemoglobinuria paroxística nocturna; síndrome de Marchiafava-Micheli; tratamiento.

Abstract

BACKGROUND: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, also known as Marchiafava-Micheli syndrome, is a clonal disorder characterized by intravascular hemolytic anemia due to complement activation.
CLINICAL CASE: A 30-year-old female patient with a long history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Her condition was refractory to conventional treatment, presenting with severe anemic syndrome (Hb < 7 g/dL) and massive hemolysis. Following a complication involving hypoxia that required ventilatory support, eculizumab was initiated. The standard dose proved insufficient, necessitating an upward adjustment to 1200 mg every two weeks to achieve clinical and hematological stability. Despite this, her course has been complicated by deep vein thrombosis and the need for periodic transfusions, exacerbated by suboptimal therapeutic adherence.
CONCLUSION: The prognosis of patients with this disease is favorable if the treatment is correct; treating the symptoms or only the anemia is not enough to improve the quality of life of patients.

KEYWORDS: Eculizumab; Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Marchiafava-Micheli syndrome; Therapeutics.

[1] Escuela de Medicina, Centro Educativo Rodríguez Tamayo, Yucatán, México.
[2] Hospital ISSSTE Pensiones, Mérida, Yucatán, México.

Recibido: 15 de octubre 2025
Aceptado: 29 de enero 2026

Correspondencia
Héctor R Estrella Pozo
hector.estrella@certcaucel.edu.mx
Ana K Rodríguez Blanco
ana.rodriguez3@certcaucel.edu.mx

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Blanco AK, Medina-Alonzo AD, Castillo-Góngora MB, Perera-Ruiz JE, Estrella-Pozo HR. Hemoglobinuria paroxística nocturna de larga evolución: desafíos terapéuticos. Hematol Méx 2026; 2: e56.

ANTECEDENTES

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una anomalía clonal adquirida, muy poco frecuente, que hace que las células hematopoyéticas sean extremadamente sensibles a la destrucción mediada por el complemento. Las características clásicas de la hemoglobinuria paroxística nocturna incluyen anemia hemolítica intravascular, mayor riesgo trombótico y manifestaciones relacionadas con daño a órganos diana (por ejemplo, fatiga, dolor torácico, disnea, insuficiencia renal e hipertensión pulmonar).[1]

Se estima que la prevalencia de la hemoglobinuria paroxística nocturna es de aproximadamente 38 casos por cada millón de personas, con una incidencia de 0.08 a 0.57 por 100,000 personas-año.[2]

En México se ha reportado una incidencia de 2 casos por 100,000 habitantes con manifestación entre los 17 y 77 años; alrededor del 18% de los casos ocurren en edades pediátricas y es frecuente en la tercera y cuarta décadas de la vida.[3,4]

Se caracteriza por anemia hemolítica crónica intravascular, hemoglobinuria, hipercoagulabilidad y citopenia debido al fallo de la médula ósea, trombosis y raramente transformación leucémica. El clon anómalo de precursores medulares, hipersensible a la lisis por complemento, surge como consecuencia de una mutación somática del gen PIG-A (fosfatidilinositol glicano del grupo A) en una célula madre pluripotencial. Este gen es responsable de la síntesis de una estructura química, el grupo glicosilfosfatidilinositol (GPI), por medio del que se une un grupo de proteínas con la membrana celular.[5,6,7]

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 30 años, quien fue referida en 2014 a nuestro centro en Mérida, Yucatán, procedente de Villahermosa, Tabasco. La paciente tenía el antecedente de hemoglobinuria paroxística nocturna, diagnosticada desde 2005. Ese diagnóstico, establecido en el ámbito privado, se había fundamentado en pruebas clásicas: hemólisis ácida de Ham y la prueba de sacarosa, ambas con resultados positivos.

A su llegada en enero de 2014, la paciente recibía tratamiento farmacológico con deflazacort a dosis de 30 mg, un cuarto de tableta cada 24 horas, danazol 20 mg, una tableta cada 8 horas, ácido fólico 5 mg, una tableta cada 24 horas, y transfusiones, que era su tratamiento base. A pesar de ello persistía con un síndrome anémico moderado. El hemograma documentó una hemoglobina de 7.0 g/dL, reticulocitosis del 14.4%, deshidrogenasa láctica de 1829 U/L. En vista del cuadro clínico de la paciente se solicitó citometría de flujo para confirmar el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna.

El 27 de febrero de 2014 se encontraron manifestaciones de síndrome anémico moderado a severo, con cifras de hemoglobina de 6.7 g/dL, VCM: 106, reticulocitos: 14.4%, leucocitos: 7850 cél/mm^3, plaquetas: 441,000/mm^3, DHL: 4767 UI/L. Se le indicó una transfusión de dos paquetes globulares; la paciente decidió hacerla en Tabasco. La paciente manifestó síntomas de hipoxia sistémica con afectación cerebral con pérdida del conocimiento, por lo que fue intubada orotraquealmente durante tres días; recibió hemotransfusión y se tuvo recuperación *ad integrum*. A su regreso a Mérida, ya con el resultado confirmatorio de la citometría de flujo que reportó eritrocitos con deficiencia de CD59 del 61.4%, se decidió administrar inhibidores del complemento debido a las condiciones generales de la paciente, la edad, la corroboración diagnóstica y la nula respuesta terapéutica de lo que había estado recibiendo, por lo que se consideró que la paciente era apta para recibir tratamiento con eculizumab y con ello mejorar sus condiciones generales y tratar de controlar, en lo posible, su afección hemolítica.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.56

El tratamiento se inició con el protocolo de inducción estándar de 600 mg cada 7 días durante 4 semanas, lo que logró una respuesta inicial modesta con un ascenso de la hemoglobina a 9.0 g/dL. No obstante, al pasar a la dosis de mantenimiento convencional de 900 mg cada dos semanas, la paciente experimentó una rápida descompensación y requirió dos hospitalizaciones consecutivas por anemia sintomática. Esta respuesta subóptima obligó a un ajuste de dosis no convencional, con incremento del esquema a 1200 mg cada dos semanas. Con esta intensificación terapéutica se consiguió, finalmente, una estabilización clínica notable, que alcanzó cifras de hemoglobina de 11.5 g/dL y mejoría sustancial de su estado general.

La evolución de la paciente ha estado marcada por la cronicidad de su enfermedad, con crisis hemolíticas periódicas, a menudo exacerbadas por un apego irregular al tratamiento. Una complicación significativa fue una trombosis venosa profunda en 2016, evento esperado como parte del espectro de la hemoglobinuria paroxística nocturna. En la actualidad su tratamiento consta de la terapia biológica con el inhibidor del complemento desde 2014, a la dosis ajustada, junto con la terapia base de deflazacort, danazol y ácido fólico, además de requerimientos transfusionales periódicos para el control de la anemia.

DISCUSIÓN

Hoy en día la prueba diagnóstica por excelencia de la hemoglobinuria paroxística nocturna es la citometría de flujo que permite detectar la deficiencia de las proteínas CD59 y CD55 del complemento en las membranas eritrocitarias.[8] La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad clonal adquirida de las células progenitoras hematopoyéticas. Muestra un curso clínico crónico con crisis hemolíticas inducidas por distintos factores y morbilidad y mortalidad elevadas debido a la anemia, la hemólisis, la actividad protrombótica, la aplasia o hipoplasia celular y la progresión a síndrome mielodisplásico o leucemia aguda.[1,2,7]

El inhibidor del complemento ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con alivio de la hemólisis y la anemia y mejoría de la calidad de vida, con un perfil de seguridad manejable. Además, parece disminuir la tasa de eventos trombóticos y la fatiga.[9,10,11]

Por ello, el tratamiento debe ser dirigido y específico contra la enfermedad. En 2005 aún no había un medicamento que tratara el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, lo que llevaba a un tratamiento sintomático y de mantenimiento. La aprobación en 2007 del anticuerpo monoclonal humanizado, que actúa bloqueando la proteína del complemento C5 impidiendo su activación y, por tanto, la hemólisis,[9,12,13] ha sido un gran avance. Sin embargo, el acceso limitado a este medicamento inhibidor del complemento puede retrasar el propio tratamiento y los resultados.[10,14]

El tratamiento de soporte de la anemia y trombosis arterial y venosa debe mantenerse, al igual que las transfusiones de paquetes globulares periódicamente si llegara a haber algún tipo de crisis hemolítica. Por ello, en todos los pacientes deben cuidarse las situaciones que predispongan el aumento de la activación del complemento, que puede desencadenarse por una infección viral, intervención quirúrgica, traumatismo o embarazo, a pesar del tratamiento con inhibidor del complemento.[15]

La mortalidad de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna es del 35% sin la administración de inhibidores del complemento pero, si se logra un tratamiento oportuno antes de las manifestaciones de las complicaciones (trombosis arteriales cerebrales o coronarias), se logra una buena calidad de vida, equiparable a la de sus pares sin la enfermedad.

El Registro Internacional de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (RI-HPN) proporciona información del efecto que la enfermedad tiene en la calidad de vida de los pacientes. En general, la disminución de la calidad de vida se asocia con el reporte de síntomas de dolor abdominal, torácico, confusión, disfagia, disfunción eréctil, fatiga, hemoglobinuria o ictericia en las escleróticas. Los pacientes que reportaron trombosis tuvieron un estado global de salud y calidad de vida más bajos que los que no la tuvieron.[16,17]

CONCLUSIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad poco frecuente; el diagnóstico oportuno y el tratamiento temprano son fundamentales para evitar las complicaciones y crisis hemolíticas. El pronóstico de la enfermedad es favorable si el tratamiento es el correcto; el tratamiento de los síntomas o solo de la anemia no es suficiente para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Recomendaciones

Los autores recomiendan la administración de inhibidor del complemento en dosis superiores y personalizadas para pacientes de larga evolución diagnosticados con hemoglobinuria paroxística nocturna, sobre todo si el diagnóstico se estableció antes de 2007, es decir, antes de la aprobación del medicamento.

DECLARACIONES

Uso de IA

El uso de inteligencia artificial se reservó estrictamente a la corrección de errores gramaticales y ortográficos; no se utilizó para el desarrollo del texto, conclusiones o recomendaciones.

Contribución de los autores

Todos los autores colaboraron con el mismo desempeño.

Agradecimientos

Al Dr. Gustavo Canul Medina por proporcionar asistencia técnica; a la Dra. Diana Nolasco Medina por su autorización para utilizar el caso, al Centro Educativo Rodríguez Tamayo por su apoyo y la prestación de asistencia técnica con sus instalaciones.

REFERENCIAS

1. Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Current management, unmet needs, and recommendations. J Blood Med Dove Medical Press 2023; 14: 613-28. https://doi.org/10.2147/JBM.S431493
2. Panse JP, Höchsmann B, Schubert J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, pathophysiology, diagnostics, and treatment. Transfus Med Hemother 2024; 51 (5): 310-320. https://doi.org/10.1159/000540474
3. González-Paredes YJ. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Rev Pediatría Electrónica 2019; 16: 21-7.
4. Goldschmidt V, Apodaca EI, Gálvez KM, et al. Clinical characteristics and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Latin America: a narrative review. Ann Hematol 2025; 104 (2): 867-879. https://doi.org/10.1007/s00277-024-05968-6
5. Macía Pérez I, García Peralta T, Fundora Sarraff T, Fernández Delgado N. Hemoglobinuria paroxística nocturna: de Strübing al Eculizumab. Revista Cubana de Hematología Inmunología Hemoterapia 1999; 29 (3): 218-32.
6. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. Pol Arch Intern Med 2022; 132 (6): 16271. https://doi.org/10.20452/pamw.16271
7. Versino F, Fattizzo B. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From biology to therapy. Int J Lab Hematol 2024; 46: 43-54. https://doi.org/10.1111/ijlh.14281
8. Rosa J, Arruda A, Rodrigues AL, Soares MR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Case report of a rare cause of thrombosis in the pediatric age. J Pediatr Hematol Oncol 2021; 43 (2): e240-e242. https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001701
9. Ferrándiz AC, Urbano Á. Informe de Posicionamiento Terapéutico de eculizumab (Soliris®) en la hemoglobinuria paroxística nocturna. España 2015.
10. Goh YT, Yap ES, Tan CW, et al. Consensus recommendations for optimising the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Singapore. Ann Acad Med Singapore 2024; 53: 371-85. https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.202475
11. Perry C, Von Buttlar X, Thota S. The advancing landscape of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treatment. Turk J Haematol 2025; 42 (2): 74-81. https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2025.2025.0054
12. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, et al. Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.56

nocturnal haemoglobinuria. En: Medicina Clínica. Ediciones Doyma, SL; 2016: 278e1-7.

13. Risitano AM, Frieri C. Understanding pharmacological complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. Ferrata Storti Foundation 2024; 109: 704-8. https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283805
14. Luzzatto L. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). J Clin Lab Anal 2022; 36: e24770. https://doi.org/10.1002/jcla.24770
15. Ueda T, Hayakawa J, Yamanishi M, et al. Efficacy of eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria requiring transfusions 14 years after a diagnosis in childhood. J Nippon Med Sch 2013; 80 (2): 155-9. https://doi.org/10.1272/jnms.80.155
16. Kokoris S, Polyviou A, Evangelidis P, et al. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): From pathogenesis to treatment. Int J Mol Sci 2024; 25 (22): 12104. https://doi.org/10.3390/ijms252212104
17. Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Ceballos-López AA, et al. Consenso mexicano para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Rev Hematol Mex 2015; 16: 70-96.

Caso clínico
Rev Hematol Mex 2026; 2: e50.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.50

Trombastenia de Glanzmann desde el nacimiento: diagnóstico temprano y seguimiento clínico en una paciente con sangrado persistente

Glanzmann's thrombastenia from birth: Early diagnosis and clinical follow-up in a patient with persistent bleeding.

Jorge Gustavo Rojas Salazar, Julio César Del Hierro Ochoa, Yareli Lizbeth Rojas Salazar, Emiliano Gómez Montañez

Resumen

ANTECEDENTES: La trombastenia de Glanzmann es una trombopatía hereditaria originada por la deficiencia o disfunción del complejo *αIIbβ3*, que es decisivo para la agregación plaquetaria mediada por fibrinógeno. Esta enfermedad se manifiesta típicamente con sangrados mucocutáneos desde etapas tempranas de la vida, con estudios de laboratorio de rutina dentro de los valores normales.
CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 21 años con antecedentes de sangrado desde el nacimiento, cuyo primer episodio fue una hemorragia prolongada tras la administración de vitamina K intramuscular. Los estudios iniciales descartaron trombocitopenia y déficit del factor de Von Willebrand, mientras que la citometría de flujo reveló ausencia de CD41 y CD61, lo que confirmó el diagnóstico de trombastenia de Glanzmann.
CONCLUSIONES: La trombastenia de Glanzmann, aunque poco frecuente, debe sospecharse en pacientes con sangrados persistentes y estudios de coagulación normales. El diagnóstico temprano mediante pruebas especializadas, como la citometría de flujo, es fundamental para una adecuada atención, especialmente en países con recursos limitados en los que el acceso a pruebas específicas puede retrasarse.

PALABRAS CLAVE: Trombastenia; hemorragia; citometría de flujo; glucoproteína plaquetaria; agregación plaquetaria.

Abstract

BACKGROUND: Glanzmann's thrombasthenia is a hereditary thrombopathy caused by deficiency or dysfunction of the *αIIbβ3* complex, which is essential for fibrinogen-mediated platelet aggregation. This condition typically presents with mucocutaneous bleeding from early life stages, with routine laboratory tests within normal limits.
CLINICAL CASE: A 21-year-old female patient with a history of bleeding since birth, whose first episode was a prolonged hemorrhage following intramuscular vitamin K administration. Initial studies ruled out thrombocytopenia and Von Willebrand factor deficiency, while flow cytometry revealed absence of CD41 and CD61, confirming the diagnosis of Glanzmann's thrombasthenia.
CONCLUSIONS: Glanzmann's thrombasthenia, although rare, should be suspected in patients with persistent bleeding and normal coagulation studies. Early diagnosis through specialized tests such as flow cytometry is essential for proper clinical management, particularly in low-resource settings where access to diagnostic tools may be limited.

KEYWORDS: Thrombasthenia; Hemorrhage; Flow cytometry; Platelet glycoprotein; Platelet aggregation.

Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

Recibido: 18 de agosto 2025
Aceptado: 22 de octubre 2025

Correspondencia
Emiliano Gómez Montañez
emgomez177566@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Rojas-Salazar JG, Del Hierro-Ochoa JC, Rojas-Salazar YL, Gómez-Montañez E. Trombastenia de Glanzmann desde el nacimiento: diagnóstico temprano y seguimiento clínico en una paciente con sangrado persistente. Hematol Méx 2026; 2: e50.

ANTECEDENTES

Las trombopatías hereditarias representan un grupo raro de trastornos hemorrágicos que se caracterizan por defectos funcionales en las plaquetas a pesar de que su cantidad y morfología son aparentemente normales en los estudios de rutina. Entre las trombopatías hereditarias, la trombastenia de Glanzmann (TG) es una de las más reconocidas; es una enfermedad autosómica recesiva con pérdida de las glucoproteínas IIb (CD41) y IIIa (CD61), que son componentes esenciales del complejo *αIIbβ3*.[1] Este complejo actúa como receptor del fibrinógeno en la membrana plaquetaria, por lo que su ausencia o disfunción impide la correcta agregación plaquetaria, lo que clínicamente implica sangrados mucocutáneos de diversa intensidad, como epistaxis, gingivorragias, menorragia, hematomas fáciles y, en casos graves, hemorragias gastrointestinales o del sistema nervioso central.[2]

La trombastenia de Glanzmann es poco frecuente; su prevalencia varía de acuerdo con la bibliografía consultada, con una estimación de 1 caso por cada 200,000 personas a 1 caso por cada 1,000,000 de habitantes, aunque se ha reportado mayor incidencia en poblaciones con alto grado de consanguinidad, como en ciertas regiones de Oriente Medio, el sur de Asia y algunas comunidades aisladas, mientras que en América Latina no hay datos epidemiológicos concisos, probablemente por la falta de conocimiento médico y de sospecha diagnóstica.[3]

El diagnóstico de la trombastenia de Glanzmann es complicado en etapas tempranas de la vida debido a que los tiempos de coagulación y el conteo de plaquetas suelen estar dentro de rangos normales, lo cual puede generar un falso negativo; sin embargo, ante un cuadro clínico de sangrado atípico y persistente, es importante practicar pruebas funcionales como los estudios de agregación plaquetaria y, de forma complementaria y definitiva, la citometría de flujo para evaluar la expresión de CD41 y CD61 en la superficie plaquetaria.[4]

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 21 años, originaria del poblado de La Cruz, municipio de Celaya, Guanajuato, con historia clínica de sangrado anormal desde el nacimiento. La primera manifestación hemorrágica ocurrió al recibir vitamina K intramuscular como parte del protocolo neonatal, lo que generó un sangrado prolongado en el sitio de punción, por lo que el médico solicitó estudios de laboratorio para evaluar la hemostasia.

Los resultados iniciales mostraron tiempos de coagulación en límites normales, cantidad normal de plaquetas y concentraciones adecuadas del factor de Von Willebrand; sin embargo, el tiempo de sangrado estaba prolongado y la prueba de agregación plaquetaria fue marcadamente disminuida. Ante estos hallazgos, se solicitó una citometría de flujo para evaluar la expresión de las glucoproteínas CD41 y CD61 en las plaquetas, que resultaron negativas, lo que permitió establecer el diagnóstico de trombastenia de Glanzmann.

Durante los primeros años de vida la paciente tuvo manifestaciones hemorrágicas recurrentes, que incluyeron epistaxis graves y frecuentes, sangrado del tubo digestivo, aparición de petequias espontáneas y equimosis ante traumatismos menores y, debido al riesgo de hemorragia uterina severa en la adolescencia, se inició un tratamiento con anticonceptivos hormonales con el fin de controlar el ciclo menstrual y prevenir sangrados menstruales intensos.

A los 21 años se practicó una biometría hemática como parte de su seguimiento (**Figura 1**), cuyos resultados se resumen en los **Cuadros 1 a 4** y mostraron: hemoglobina de 11.5 g/dL, hematocrito de 35.9%, volumen corpuscular medio

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.50

Revista de Hematología

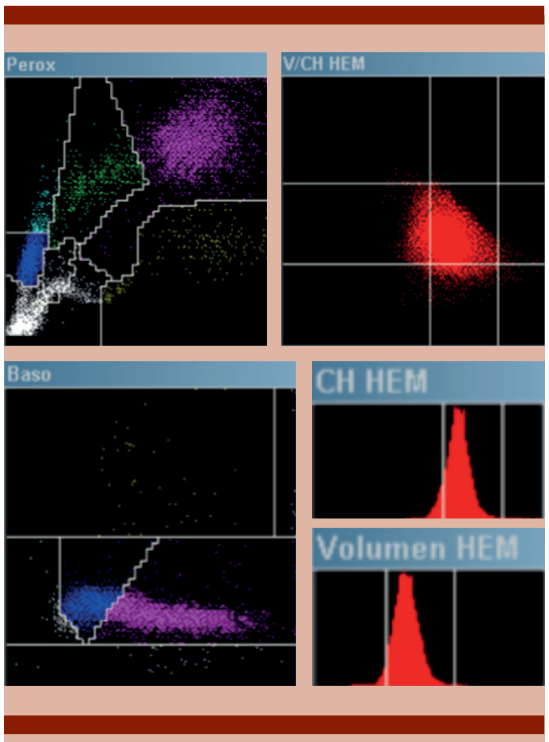


Figura 1. Biometría hemática automatizada con alarmas morfológicas de microcitosis e hipocromía, compatibles con anemia leve por pérdidas crónicas.

Cuadro 1. LEU y fórmula no corregidos

Parámetro	%	n	Unidad
LEUn		6.08	x 10^3/µL
NEUTn	40.5	2.46	x 10^3/µL
LINFn	48.1	2.92	x 10^3/µL
MONOn	5.5	0.33	x 10^3/µL
EOSn	3.1	0.19	x 10^3/µL
BASOn	0.8	0.05	x 10^3/µL
LUCn	2.1	0.13	x 10^3/µL
%MNn	47.2		%
%PMNn	51.8		%

(VCM) de 78.6 fL, concentración media de hemoglobina corpuscular (CHCM) de 31.5 g/dL, plaquetas en 197x10^9/L y volumen plaquetario medio (VPM) de 10.1 fL; además, se identificaron alteraciones morfológicas: microcitosis, hipocromía, desviación izquierda en la serie blanca (++), y plaquetas agregadas (+).

Cuadro 2. Rutina REC

Parámetro	Valor	Unidad
LEU	6.08	x 10^3/µL
HEM	4.57	x 10^3/µL
HGB	11.5	g/dL
HCT	35.9	%
VCM	78.6	fL
HCM	25.2	pg
CHCM	32.0	g/dL
MCHC	31.5	g/dL
HC	24.7	pg
IDM	13.6	%
IDHb	2.61	g/dL
PLQ	197	x 10^3/µL
VPM	10.1	fL

Cuadro 3. Fórmula LEU

Parámetro	%	n	Unidad
LEU		6.08	x 10^3/µL
Neut	40.5	2.46	x 10^3/µL
Linf	48.1	2.92	x 10^3/µL
Mono	5.5	0.33	x 10^3/µL
Eos	3.1	0.19	x 10^3/µL
Baso	0.8	0.05	x 10^3/µL
LUC	2.1	0.13	x 10^3/µL
HEM N			x 10^9/L
IL		1.85	*
IAPM	8.9		

Cuadro 4. Alarmas morfología

Parámetro	Resultado
Micro	+
Hipo	++
Desviación izquierda	++
Plaquetas agregadas	+

El frotis de sangre periférica reveló eritrocitos normocíticos y normocrómicos con ligera anisocitosis, sin esquistocitos ni células en lágrima (**Figura 2**). Se observaron leucocitos con leve desviación izquierda y plaquetas en cantidad adecuada, con agregación visible.

La paciente ha recibido tratamiento con medidas conservadoras, evitando procedimientos invasivos innecesarios y utilizando hemostáticos locales en eventos hemorrágicos; en episodios graves se ha recurrido a transfusiones plaquetarias o antifibrinolíticos.

DISCUSIÓN

La trombastenia de Glanzmann es una enfermedad plaquetaria hereditaria rara descrita por primera vez en 1918 por Eduard Glanzmann, que es causada por mutaciones en los genes *ITGA2B* (que codifica la subunidad *αIIb* o CD41) e *ITGB3* (que codifica la subunidad β3 o CD61), localizados en el cromosoma 17q21.31 y 17q21.32, respectivamente.[5,6,7] La trombastenia de Glanzmann se hereda de forma autosómica recesiva, por lo que es más prevalente en poblaciones con alta tasa de consanguinidad, como en países de Oriente Medio (población judía-iraquí), Israel, Jordania, Arabia Saudita, Italia y, en menor cantidad, en familias gitanas y pakistaníes; no obstante, se estima que el 0.5% de la población sana mundial tiene un alelo afectado.[8-11] Existen tres tipos de la enfermedad: en la tipo 1, la más común, el receptor GPIIb/IIIa está ausente o en cantidades mínimas (0-5%); en la tipo 2 GPIIb/IIIa está moderadamente reducida (5-25%) y en la tipo 3 GPIIb/IIIa está presente (50-100%), pero es disfuncional.[12]

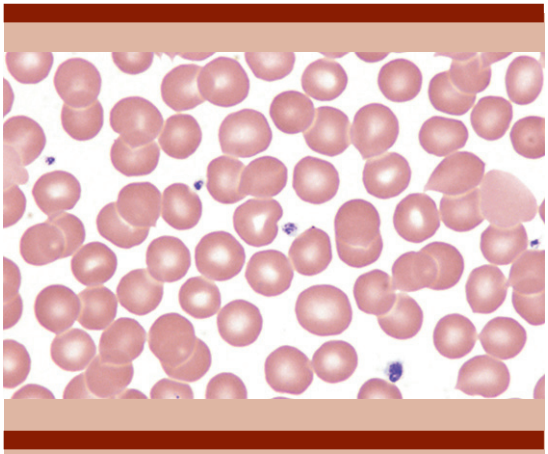


Figura 2. Aumento a 100x de frotis de sangre periférica con tinción de Wright-Giemsa de una paciente con trombastenia de Glanzmann.

Los pacientes manifiestan una tendencia hemorrágica desde el nacimiento, que puede incluir equimosis, petequias, epistaxis recurrente, gingivorragia, menorragia y, en casos severos, hemorragias gastrointestinales o del sistema nervioso central. En neonatos los primeros signos suelen aparecer tras procedimientos como punciones para pruebas de laboratorio o aplicación intramuscular de vitamina K, como en la paciente del caso.[13] La edad mediana de inicio de los síntomas es al primer año de vida, con media a los 5.6 años; no obstante, el 85% de los pacientes se diagnostican a los 14 años de edad.[14]

El diagnóstico se basa en un cuadro clínico sugerente y en estudios de laboratorio que muestran tiempo de sangrado prolongado, con valores normales de plaquetas, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina, además de estudios de agregación plaquetaria inducida por agonistas, como el adenosín difosfato (ADP), colágeno, adrenalina o ácido araquidónico en los que la agregación estaría ausente o muy disminuida, excepto en presencia de ristocetina, que actúa a través de un mecanismo independiente del complejo *αIIbβ3*. El diagnóstico se confirma por citometría de flujo, que identifica la ausencia de los marcadores CD41 y CD61 en la membrana plaquetaria.[14]

La paciente del caso tuvo un cuadro clásico de trombastenia de Glanzmann, con manifes-

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.50

taciones hemorrágicas desde el nacimiento y diagnóstico confirmado por citometría de flujo; su seguimiento clínico ha sido conservador, con tratamiento sintomático y prevención de sangrados; los anticonceptivos para el control del sangrado menstrual representan una estrategia útil en mujeres con trombastenia de Glanzmann, al reducir el riesgo de menorragias.[15]

Las opciones terapéuticas en la trombastenia de Glanzmann incluyen medidas locales para el control del sangrado, uso de antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, y transfusiones de plaquetas en casos severos; sin embargo, la administración repetida de plaquetas puede generar aloanticuerpos contra las glucoproteínas ausentes, lo que complica el tratamiento y reduce la eficacia transfusional.[16] En algunos casos resistentes se ha administrado el factor VIIa recombinante activado (rFVIIa) con buenos resultados y se ha propuesto el trasplante de médula ósea como una alternativa curativa en casos extremos, aunque su práctica es limitada por el riesgo asociado.[17] En México no hay guías estandarizadas para el tratamiento de la trombastenia de Glanzmann, muy probablemente por la baja prevalencia; no obstante, ha habido consensos para su diagnóstico y tratamiento que destacan el uso de las pruebas mencionadas, del tiempo de oclusión y de la prueba de retracción del coágulo.[18]

Desde el punto de vista hematológico, la comunicación de este caso es ilustrativa por la correlación entre los datos clínicos y los hallazgos de laboratorio. La biometría hemática mostró una anemia leve de tipo hipocrómica microcítica compatible con pérdidas crónicas de sangre; este estudio, aunque de rutina, no aporta información definitiva del diagnóstico. La expresión de los marcadores CD41 y CD61 fue negativa, lo que confirma la deficiencia del complejo *αIIbβ3*.

CONCLUSIONES

La trombastenia de Glanzmann es una causa rara pero importante de sangrados mucocutáneos severos desde la infancia; su diagnóstico requiere una alta sospecha clínica y el uso de pruebas especializadas. Este artículo muestra la manifestación, diagnóstico y tratamiento de una paciente con trombastenia de Glanzmann, con insistencia en el seguimiento multidisciplinario y personalizado para evitar complicaciones hemorrágicas y mejorar el pronóstico a largo plazo. Asimismo, resalta la necesidad de fortalecer el diagnóstico molecular y el establecimiento de registros nacionales de trombopatías hereditarias en México, con el fin de mejorar la detección y el tratamiento integral de estos pacientes.

DECLARACIONES

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación de la información clínica e imágenes incluidas en el manuscrito; en todo momento se garantizó la confidencialidad y el anonimato.

REFERENCIAS

1. Padate B, Mansukhani D, Jijina F, et al. Acquired Glanzmann thrombasthenia: a rare disorder. J Hematopathol 2021; 14: 145-150. https://doi.org/10.1007/s12308-020-00421-9
2. Swathi J, Gowrishankar A, Jayakumar SA, Jain K. A rare case of bleeding disorder: Glanzmann's thrombasthenia. Ann Afr Med 2017; 16 (4): 196-198. https://doi.org/10.4103/aam.aam_59_16
3. Duncan A, Kellum A, Peltier S, et al. Disease burden in patients with Glanzmann's thrombasthenia: perspectives from the Glanzmann's thrombasthenia patient/caregiver questionnaire. J Blood Med 2020; 11: 289-295. https://doi.org/10.2147/JBM.S25994
4. Mathews N, Rivard GE, Bonnefoy A. Glanzmann thrombasthenia: Perspectives from clinical practice on accurate diagnosis and optimal treatment strategies. J Blood Med 2021; 12: 449-463. https://doi.org/10.2147/JBM.S271744

5. Dhar H, Santosh A. Glanzmann's thrombasthenia: a review of literature. J South Asian Feder Obs Gynae 2019; 11 (2): 134-137. doi:10.5005/jp-journals-10006-1665
6. Botero JP, Lee K, Branchford BR, et al. ClinGen Platelet Disorder Variant Curation Expert Panel. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates. Haematologica 2020; 105 (4): 888-894. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.214239
7. Ezenwosu OU, Chukwu BF, Uwaezuoke NA, et al. Glanzmann's thrombasthenia: a rare bleeding disorder in a Nigerian girl. Afr Health Sci 2020; 20 (2): 753-757. https://doi.org/10.4314/ahs.v20i2.27
8. Martínez LM, Quintero DA. Trombastenia de Glanzmann: conceptos clave de la enfermedad. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2019; 35.
9. Siddiqi MYJ, Boeckelmann D, Naz A, et al. Glanzmann thrombasthenia in Pakistani patients: Identification of 7 novel pathogenic variants in the fibrinogen receptor αIIbβ3. Cells 2023; 12 (2): 213. https://doi.org/10.3390/cells12020213
10. Mahmood R, Malik HS, Khan M, et al. Glanzmann thrombasthenia—a not so rare platelet function disorder in Pakistan. Global Pediatr 2022. https://doi.org/10.1016/j.gpeds.2022.100026
11. NORD. Glanzmann thrombasthenia. 2025. https://rarediseases.org/rare-diseases/glanzmann-thrombasthenia/
12. Patel SM. Type-1 Glanzmann's thrombasthenia: a rare cause of epistaxis in a child. Int J Contemp Pediatr 2021; 8 (2): 374-376. https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20210132
13. Solh T, Botsford A, Solh M. Glanzmann's thrombasthenia: pathogenesis, diagnosis, and current and emerging treatment options. J Blood Med 2015; 6: 219-27. https://doi.org/10.2147/JBM.S71319
14. Krause KA, Graham BC. Glanzmann thrombasthenia. Treasure Island (FL): StatPearls 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538270/
15. Lu M, Yang X. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of heavy menstrual bleeding in adolescents with Glanzmann's Thrombasthenia: illustrated case series. BMC Womens Health 2018; 18 (1): 45. https://doi.org/10.1186/s12905-018-0533-0
16. Fiore M, Giraudet JS, Alessi MC, et al. Emergency management of patients with Glanzmann thrombasthenia: consensus recommendations from the French reference center for inherited platelet disorders. Orphanet J Rare Dis 2023; 18 (1): 171. https://doi.org/10.1186/s13023-023-02787-2
17. Poon MC. The use of recombinant activated factor VII in patients with Glanzmann's Thrombasthenia. Thromb Haemost 2021; 121 (3): 332-40. https://doi.org/10.1055/s-0040-1718373
18. García-Chávez J, Hernández-Juárez J, Sánchez-Jara B, et al. Consenso mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento de la trombastenia de Glanzmann. Gac Med Mex 2022; 158 (Espec 4): 1-17. https://doi.org/10.24875/GMM.M22000691

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.50

Caso clínico
Rev Hematol Mex 2026; 2: e49.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.49

Síndrome de Sézary: comunicación de un caso avanzado con diagnóstico tardío

Sézary syndrome: Report of an advanced case with delayed diagnosis.

Yareli Lizbeth Rojas Salazar, Jorge Gustavo Rojas Salazar, Emiliano Gómez Montañez, Julio César Del Hierro Ochoa

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Sézary es una forma agresiva de linfoma cutáneo de células T, que se distingue por eritrodermia, linfadenopatía y linfocitos atípicos circulantes, conocidos como células de Sézary.
CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 72 años con antecedente de eccema crónico y eritrodermia persistente. Luego de la evolución clínica, acompañada de linfocitosis atípica, se hicieron estudios que confirmaron el síndrome de Sézary mediante histopatología e inmunofenotipo característico (CD3+, CD4+, pérdida de CD7 y CD26).
CONCLUSIÓN: Este caso subraya las dificultades diagnósticas del síndrome de Sézary, así como su evolución desfavorable y la necesidad de una sospecha clínica ante eritrodermia resistente.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Sézary; linfoma cutáneo de células T; eritrodermia; inmunofenotipo; fotoféresis extracorpórea.

Abstract

BACKGROUND: Sézary syndrome is an aggressive form of cutaneous T-cell lymphoma, characterized by erythroderma, lymphadenopathy, and circulating atypical lymphocytes, known as Sézary cells.
CLINICAL CASE: A 72-year-old male patient with a history of chronic eczema and persistent erythroderma; following clinical progression accompanied by atypical lymphocytosis. Studies were conducted that confirmed Sézary syndrome through histopathology and characteristic immunophenotyping (CD3+, CD4+, loss of CD7 and CD26).
CONCLUSION: This case highlights the diagnostic challenges of Sézary syndrome, its unfavorable course, and the need for clinical suspicion in cases of refractory erythroderma.

KEYWORDS: Sézary syndrome; Cutaneous T-cell lymphoma; Erythroderma; Immunophenotyping; Extracorporeal photopheresis.

Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

Recibido: 18 de agosto 2025
Aceptado: 22 de octubre 2025

Correspondencia
Emiliano Gómez Montañez
emgomez177566@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Rojas-Salazar YL, Rojas-Salazar JG, Gómez-Montañez E, Del Hierro-Ochoa JC. Síndrome de Sézary: comunicación de un caso avanzado con diagnóstico tardío. Hematol Méx 2026; 2: e49.

ANTECEDENTES

El síndrome de Sézary es una variante del linfoma cutáneo de células T que se caracteriza clínicamente por la tríada de eritrodermia, linfadenopatía generalizada y linfocitos T con morfología atípica (células de Sézary) en el frotis de sangre periférica.[1] Este síndrome representa una minoría de los casos de linfoma cutáneo; su prevalencia se estima en menos del 5% de todos los linfomas no Hodgkin, pero tiene una evolución más agresiva y de peor pronóstico en comparación con las versiones más comunes. Su diagnóstico es desafiante porque sus manifestaciones pueden confundirse con enfermedades inflamatorias dermatológicas crónicas, como dermatitis atópica, psoriasis eritrodérmica o reacciones medicamentosas.

En términos histológicos, el síndrome de Sézary comparte hallazgos con la micosis fungoide, pero la primera se distingue por su diseminación hematológica temprana.[2] Desde el punto de vista inmunológico, el inmunofenotipo típico es con marcadores CD3+ y CD4+, pero los linfocitos en el síndrome de Sézary tienen una pérdida de marcadores CD7 y CD26, lo que permite diferenciarlo de linfocitos T reactivos, por lo que el diagnóstico definitivo requiere una combinación de datos clínicos, histopatología, citometría de flujo y estudios moleculares, como el reordenamiento clonal del receptor de células T.[3]

El tratamiento del síndrome de Sézary es complejo y muchas veces paliativo. Incluye inmunomoduladores, quimioterapia sistémica, terapia dirigida y, en casos seleccionados, trasplante de células hematopoyéticas. La fotoféresis extracorpórea y los anticuerpos monoclonales (como mogamulizumab) han mostrado beneficio en algunos pacientes.[4]

Se comunica el caso de un paciente con síndrome de Sézary diagnosticado en etapa avanzada; destaca la importancia de un enfoque multidisciplinario para su detección y tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 72 años, originario de zona rural, agricultor retirado, con antecedentes crónico-degenerativos de hipertensión arterial controlada con amlodipino y de eccema crónico en las extremidades desde hacía más de 15 años. En cuanto a los antecedentes personales patológicos, el paciente negó tabaquismo, alcoholismo o exposición laboral a productos químicos. Acudió a consulta de medicina interna por padecer prurito intenso, enrojecimiento y descamación progresiva de la piel de todo el cuerpo.

A la exploración física se encontró eritrodermia generalizada (más del 90% de la superficie corporal afectada), con engrosamiento de la piel, descamación y linfoadenopatías cervicales y axilares bilaterales. También se observaron las palmas y las plantas con hiperqueratosis marcada, sin lesiones nodulares o ulceradas.

Por los síntomas y antecedentes se practicaron estudios iniciales que revelaron hemoglobina de 13.2 g/dL, plaquetas de 210,000/µL y leucocitosis de 45,000/µL, con un 90% conformados por linfocitos. En el frotis de sangre periférica estas células mostraron núcleos cerebriformes característicos. **Figura 1**

El estudio de la biopsia de piel demostró epidermotropismo de linfocitos atípicos y un infiltrado linfocítico en la dermis superficial (**Figura 2**). La inmunohistoquímica de la biopsia y de una muestra sanguínea mostró positividad para CD3 (**Figura 3**), lo que confirmó el diagnóstico de síndrome de Sézary.

DISCUSIÓN

El síndrome de Sézary es un reto diagnóstico debido a que se manifiesta con síntomas inespe-

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.49

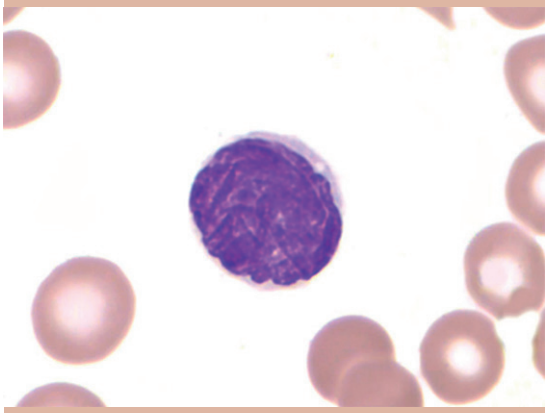


Figura 1. Extendido de sangre periférica teñido con Wright, aumento de 100x. Linfocito atípico de gran tamaño con núcleo cerebriforme característico de célula de Sézary, cromatina densa y escaso citoplasma.

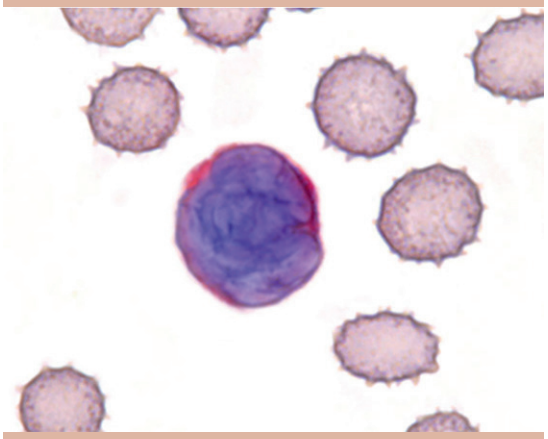


Figura 3. Inmunohistoquímica positiva para CD3 en linfocitos dérmicos.

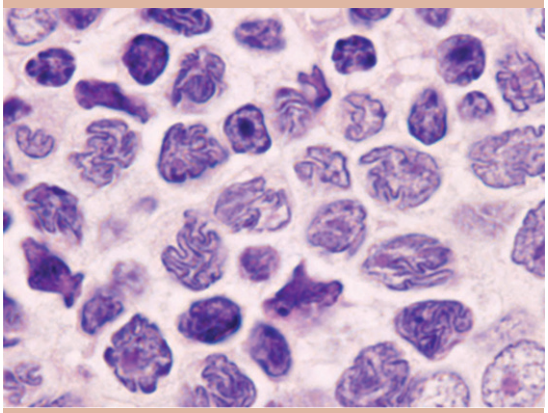


Figura 2. Biopsia cutánea teñida con hematoxilina y eosina, 40x. Infiltrado dérmico denso compuesto por linfocitos atípicos con núcleos cerebriformes.

cíficos y a su similitud con otras enfermedades. En el paciente del caso un médico particular inicialmente diagnosticó dermatitis atópica, lo que derivó en un retraso en el diagnóstico de síndrome de Sézary. La eritrodermia persistente acompañada de leucocitosis y los linfocitos atípicos en el frotis de sangre periférica fueron los hallazgos que motivaron una atención hematológica.

Los linfomas cutáneos primarios son un subtipo de linfomas no Hodgkin y, entre los linfomas cutáneos primarios, del 75 al 85% está conformado por linfoma cutáneo de células T. Hasta dos terceras partes de los casos de linfoma cutáneo de células T son de micosis fungoide y síndrome de Sézary. Este último se ha considerado de manera tradicional una evolución clínica diseminada de la micosis fungoide. El síndrome de Sézary afecta, principalmente, a personas de la tercera edad, con una edad media entre 60 y 65 años al momento del diagnóstico.[5,6] La prevalencia varía considerablemente entre regiones; por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia varía entre 0.1 y 0.3 casos por cada millón de habitantes, mientras que en Corea del Sur se estima entre 1.3 personas por millón de habitantes. La raza negra es más susceptible en comparación con los hispanos y asiáticos.[7]

En términos fisiopatológicos, las células del síndrome de Sézary muestran un perfil molecular semejante al de linfocitos T de memoria central; expresan CCR7, L-selectina, CD27, CCR4, CCR6, CCR10 y CLA, lo que apoya que el síndrome de Sézary sea una variante clínica avanzada de la micosis fungoide más que un padecimiento independiente. Se han identificado alteraciones genéticas asociadas con su progresión: mutaciones en TP53, CDKN2A y RLTPR (CARMIL2), así como sobreexpresión de HDAC9, que contribuyen a la proliferación y resistencia a la apoptosis.[8,9]

En el paciente del caso las células observadas en sangre mostraron núcleos cerebriformes, característicos de las células de Sézary; además de que el inmunofenotipo característico, definido por CD3 y CD4 con pérdida de marcadores CD7 y CD26, fue decisivo para la distinción de las células T neoplásicas de linfocitos reactivos. La citometría de flujo con el análisis de reordenamiento clonal del receptor de células T fueron importantes para confirmar la característica monoclonal y maligna de la población linfoide.

De manera general, el diagnóstico del síndrome de Sézary es complejo porque existen diversos criterios de varias asociaciones; según la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (ISCL) el diagnóstico definitivo implica estudios moleculares, inmunofenotípicos, histopatológicos y clínicos. En pacientes con eritrodermia se recomiendan los siguientes criterios: cantidad absoluta de células de Sézary ≥ 1000/µL, una relación CD4/CD8 ≥ 10 y expresión aberrante de antígenos pan-T.[10]

Además de los criterios de la ISCL, los de la Organización Mundial de la Salud (OMS) requieren eritrodermia, linfadenopatía generalizada y células de Sézary en la piel, sangre periférica y ganglios linfáticos. Si bien algunas asociaciones toman en cuenta las características morfológicas de los linfocitos para ver el involucramiento a la sangre, otros criterios los descartan por el uso de los criterios inmunofenotípicos.[7,11]

El tratamiento del síndrome de Sézary sigue siendo complejo y, en la mayoría de los casos, no es curativo. Las opciones terapéuticas de los linfomas cutáneos de células T se determinan, principalmente, por el estadiaje según la clasificación TNMB (T: afectación cutánea, N: ganglionar, M: metastásico y B: afectación sanguínea). El síndrome de Sézary corresponde, habitualmente, a T4-N2/3/x-M0-B2.[12,13] Las estrategias terapéuticas más representativas incluyen la fotoféresis extracorpórea, los interferones (alfa y gamma), los retinoides (bexaroteno), los anticuerpos monoclonales, como alemtuzumab (anti-CD52) y mogamulizumab (anti-CCR4), así como el trasplante de células madre hematopoyéticas en casos seleccionados.[14,15,16] La combinación de bexaroteno, interferón alfa y fotoféresis extracorpórea se indica con frecuencia en fases iniciales sin daño visceral significativo, con respuestas clínicas parciales aunque transitorias. En etapas avanzadas, la progresión hematológica y el deterioro del estado funcional suelen limitar la administración de tratamientos agresivos, como el trasplante alogénico.[17]

En el paciente del caso hubo retraso en la referencia al hematólogo, probablemente por el carácter inespecífico de las manifestaciones cutáneas iniciales. Además, no se practicó un estudio genómico completo ni se evaluó la carga tumoral por métodos moleculares más sensibles, lo que podría haber aportado información adicional del pronóstico. La disponibilidad limitada de tratamientos también condicionó las decisiones terapéuticas.

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

El síndrome de Sézary es una neoplasia linfoide poco frecuente pero agresiva que puede simular otras dermatosis inflamatorias comunes, por lo

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.49

que la persistencia de eritrodermia, la linfocitosis atípica y la falta de respuesta a tratamientos convencionales deben hacer sospechar al médico la posibilidad de un linfoma cutáneo. El diagnóstico temprano y un enfoque terapéutico integral pueden mejorar la calidad de vida del paciente y retrasar el avance de la enfermedad. Este caso subraya la necesidad de que el personal del área de la salud esté en educación continua para la detección temprana de neoplasias hematológicas con manifestación dermatológica. Al tratarse de un único caso, las conclusiones no son generalizables, aunque aportan elementos valiosos para el reconocimiento clínico temprano del síndrome de Sézary.

DECLARACIONES

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de la información clínica e imágenes incluidas en el manuscrito; en todo momento se garantizó la confidencialidad y el anonimato.

REFERENCIAS

1. Kohnken R, Fabbro S, Hastings J, et al. Sézary syndrome: Clinical and biological aspects. Curr Hematol Malig Rep 2016; 11 (6): 468-479. https://doi.org/10.1007/s11899-016-0351-0
2. Domínguez-Gómez MA, Ramos-Garibay JA, Vidal-Flores AA. Síndrome de Sézary. Comunicación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2018; 27 (3): 96-101.
3. Foss FM, Girardi M. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. Hematol Oncol Clin North Am 2017; 31 (2): 297-315. https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.11.008
4. Jonak C, Tittes J, Brunner PM, Guenova E. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. J Dtsch Dermatol Ges 2021; 19 (9): 1307-1334. https://doi.org/10.1111/ddg.14610
5. Lee H. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood Res 2023; 58 (S1): 66-82. https://doi.org/10.5045/br.2023.2023023
6. Vakiti A, Padala SA, Singh D. Sezary syndrome. StatPearls Treasure Island (FL) 2025. Disponible en: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/books/NBK499874/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
7. Miyashiro D, Sanches JA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management. Front Oncol 2023; 13: 1141108. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1141108
8. Latzka J, Trautinger F. Mycosis fungoides and Sézary syndrome - Review and outlook. J Dtsch Dermatol Ges 2023; 21 (4): 386-391. https://doi.org/10.1111/ddg.15051
9. Singh GK, Das P, Sharma P, et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome - Simplifying the approach for dermatologists. Part 1: Etiopathogenesis, clinical features and evaluation. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2025; 91 (1): 40-48. https://doi.org/10.25259/IJDVL_737_202
10. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2019; 94 (9): 1027-1041. https://doi.org/10.1002/ajh.25577
11. Olsen EA, Whittaker S, Willemze R, et al. Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC. Blood 2022; 140 (5): 419-437. https://doi.org/10.1182/blood.2021012057
12. Latzka J, Assaf C, Bagot M, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2023. Eur J Cancer 2023; 195: 113343. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113343
13. Roccuzzo G, Giordano S, Avallone G, et al. Sézary syndrome: Different erythroderma morphological features with proposal for a clinical score system. Cells 2022; 11 (3): 333. https://doi.org/10.3390/cells11030333
14. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2023; 98 (1): 193-209. https://doi.org/10.1002/ajh.26760
15. Cristofoletti C, Narducci MG, Russo G. Sézary syndrome, recent biomarkers and new drugs. Chin Clin Oncol 2019; 8 (1): 2. https://doi.org/10.21037/cco.2018.11.02
16. Cueto Sarmiento KY, Baquero Rey JA, Andrade Miranda A, et al. Extracorporeal photopheresis in pediatric graft-*vs*-host disease. Actas Dermosifiliogr 2021; S1578-2190 (21): 00177-3. https://doi.org/10.1016/j.adengl.2021.05.017
17. Blaizot R, Ouattara E, Fauconneau A, et al. Infectious events and associated risk factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: a retrospective cohort study. Br J Dermatol 2018; 179 (6): 1322-1328. https://doi.org/10.1111/bjd.17073

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

Consenso Mexicano en Mieloma Múltiple 2026: hacia un manejo estandarizado nacional

Mexican Consensus on Multiple Myeloma 2026: Toward a nationally standardized management.

Aline Guillermina Ramírez Alvarado,[1] Alfonso Orozco Collazo,[2,3] Karla Alexandra Sánchez Hernández,[4] José Luis Álvarez Vera,[5,6] Brenda Acosta Maldonado,[4] Martha Alvarado Ibarra,[7] Luara Arana Luna,[5] Carolina Balderas Delgado,[8] Yael Cázares Ordóñez,[6,9,10] Abdiel Esquivel Aguilar,[11] Carolina García Castillo,[12,13,14] Gregorio Ignacio Ibarra,[15] Marco Alejandro Jiménez Ochoa,[16,17] Félix Gibrant Márquez Villegas,[5] Deborah Martínez Baños,[2] Andrea Iracema Milán Salvatierra,[18,19] Jessica Nájera Martínez,[12] Itzel Verónica Pedraza Martínez,[1] Alejandro Pérez González,[1,12] Christian Omar Ramos Peñafiel,[20,21] María Guadalupe Rodríguez González,[1,19,22] Martha Selene Pigeon Estrada,[1] Ubaldo Rafael Valencia Rocha,[21] Yaneth Ventura Enríquez,[23] Pedro Arturo Zárate Rodríguez,[24] Juan Francisco Zazueta Pozos[20]

Resumen

ANTECEDENTES: El mieloma múltiple representa entre el 10 y el 15% de las neoplasias hematológicas. Los avances recientes en su biología, diagnóstico y tratamiento hacen necesaria la actualización de las recomendaciones para la práctica clínica en México.
OBJETIVO: Establecer recomendaciones actualizadas, basadas en la evidencia y adaptadas al medio local, para el diagnóstico, la estratificación pronóstica, el tratamiento y los cuidados de soporte de los pacientes con mieloma múltiple.
METODOLOGÍA: Un panel de 25 hematólogos de instituciones públicas y privadas de distintas regiones de México desarrolló el consenso mediante el método RAND-UCLA. Se formularon preguntas clínicas en formato PICO y se hizo una búsqueda estructurada en PubMed-MEDLINE y Cochrane Library. Las recomendaciones se sometieron a votación anónima con escala de Likert (1-9): se consideró consenso cuando al menos el 80% de los participantes asignó un puntaje entre 7 y 9.
RESULTADOS: Se generaron 36 recomendaciones con consenso en 11 secciones temáticas: criterios diagnósticos, estadificación y pronóstico, valoración de la respuesta, mieloma quiescente, tratamiento de primera línea en pacientes aptos y no aptos a trasplante, mantenimiento postrasplante, mieloma resistente o recidivante en pacientes expuestos y no expuestos a triple clase, cuidados de soporte (tromboprofilaxis, enfermedad ósea, vacunación, tratamiento del síndrome de liberación de citocinas), plasmocitoma solitario, leucemia de células plasmáticas y prescripción de medicamentos bioequivalentes.
CONCLUSIONES: Este consenso proporciona un marco de referencia estandarizado y válido al entorno clínico mexicano para el tratamiento integral del mieloma múltiple a través de la integración de la evidencia científica actual con la realidad clínica mexicana.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple; consenso; México; diagnóstico; tratamiento; cuidados paliativos.

[1] Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.
[2] Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.
[3] Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.
[4] Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.
[5] Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.
[6] Hospital Español, Ciudad de México.
[7] Unidad de Hemato-Oncología, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.
[8] Servicio de Hematología y Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Ixtapaluca, Estado de México.
[9] Servicio de Radioterapia, UMAE de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.
[10] Centro Médico ABC, Ciudad de México.
[11] Consejo Académico del Posgrado en Farmacología Clínica, Universidad La Salle, Ciudad de México.

ORCID
https://orcid.org/0000-0002-5210-953X
https://orcid.org/0000-0003-4692-0710
https://orcid.org/0000-0002-5208-5558
https://orcid.org/0000-0002-0780-623X
https://orcid.org/0000-0002-6040-1901
https://orcid.org/0009-0002-8817-8868
https://orcid.org/0009-0000-3292-5110
https://orcid.org/0000-0002-2710-4956
https://orcid.org/0009-0004-5022-9505
https://orcid.org/0000-0002-1893-7227
https://orcid.org/0009-0004-5065-048X
https://orcid.org/0009-0006-4893-6440
https://orcid.org/0000-0003-0957-9090
https://orcid.org/0000-0002-4233-4901
https://orcid.org/0009-0000-8559-6998
https://orcid.org/0000-0002-2379-8217
https://orcid.org/0009-0009-8356-7275
https://orcid.org/0000-0002-7455-2057

Recibido: 23 de febrero 2026
Aceptado: 4 de marzo 2026

Correspondencia
Aline Guillermina Ramírez Alvarado
dra.aline.gui@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Alvarado AG, Orozco-Collazo A, Sánchez-Hernández KA, Álvarez-Vera JL, et al. Consenso Mexicano en Mieloma Múltiple 2026: hacia un manejo estandarizado nacional. Hematol Méx 2026; 2: e64.

Abstract

BACKGROUND: Multiple myeloma is a plasma cell neoplasm that accounts for 10-15% of hematologic malignancies. Recent advances in its biology, diagnosis, and treatment warrant an update of clinical practice recommendations in Mexico.
OBJECTIVE: To establish updated, evidence-based recommendations adapted to the local setting for the diagnosis, prognostic stratification, treatment, and supportive care of patients with multiple myeloma.
METHODOLOGY: A panel of 25 hematologists from public and private institutions across different regions of Mexico developed the consensus using an adaptation of the RAND-UCLA method. Clinical questions were formulated in PICO format, and a structured search was conducted in PubMed-MEDLINE and the Cochrane Library. Recommendations were subjected to anonymous voting using a Likert scale (1-9), with consensus defined as at least 80% of participants assigning a score between 7 and 9.
RESULTS: A total of 36 consensus-based recommendations were generated across 11 thematic sections: diagnostic criteria, staging and prognosis, response assessment, smoldering myeloma, first-line treatment for transplant-eligible and transplant-ineligible patients (including conditioning and renal impairment), post-transplant maintenance, relapsed or refractory myeloma in triple-class exposed and non-triple-class exposed patients, supportive care (thromboprophylaxis, bone disease, vaccination, cytokine release syndrome management), solitary plasmacytoma, plasma cell leukemia, and the use of bioequivalent drugs.
CONCLUSIONS: This consensus provides a standardized framework applicable to the Mexican clinical setting for the comprehensive management of multiple myeloma, integrating current scientific evidence with the Mexican clinical reality.

KEYWORDS: Multiple myeloma; Consensus; Mexico; Diagnosis; Therapeutics; Palliative care.

[12] Departamento de Hematología, Hospital Central Militar, Ciudad de México.
[13] Green Medical, Naucalpan, Estado de México.
[14] Phylasis Clínicas Research, Toluca, Estado de México.
[15] Práctica privada, Ciudad de México.
[16] Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.
[17] Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.
[18] Servicio de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.
[19] Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México.
[20] Departamento de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.
[21] Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Ixtapaluca, Estado de México.
[22] Hospital Star Médica Luna Parc, Ciudad de México.
[23] Centro Médico Naval, Ciudad de México.
[24] Área de Citometría de Flujo, Laboratorios Diagnomol, Ciudad de México.

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que representa el 1-2% de todos los tipos de cáncer y el 10-15% de todas las neoplasias hematológicas.[1] En México ocupa el lugar 23 entre los tipos de cáncer más frecuentes, con una prevalencia estimada de 2.9 casos por cada 100,000 habitantes de uno y otro sexo.[2]

Se han logrado grandes avances en el conocimiento de la biología y la genética del mieloma múltiple, y se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos modernos para mejorar el pronóstico, definir la enfermedad de alto riesgo y evaluar la enfermedad residual medible, así como nuevos fármacos que han prolongado la supervivencia de manera significativa.[3]

Todos estos avances requieren un análisis exhaustivo de la evidencia y hacen necesaria una actualización de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados en la práctica clínica para detectar oportunamente a los pacientes con mieloma múltiple y proporcionarles los tratamientos más adecuados, con el fin de obtener los mejores resultados clínicos.

El objetivo de este consenso es establecer recomendaciones actualizadas, basadas en la

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

evidencia y adaptadas al medio local, para el diagnóstico, la estratificación pronóstica, el tratamiento y los cuidados de soporte de los pacientes con mieloma múltiple en México.

METODOLOGÍA

El Consenso Mexicano en Mieloma Múltiple se desarrolló a partir de una adaptación del método RAND-UCLA, con el propósito de integrar de manera estructurada la mejor evidencia científica disponible y el juicio clínico experto en los diversos escenarios del proceso diagnóstico y terapéutico del mieloma múltiple en México.

El panel estuvo conformado por 25 hematólogos, mediante invitación directa, considerando su trayectoria académica, experiencia clínica y productividad científica, y con reconocimiento nacional en el tratamiento del mieloma múltiple. Se priorizó la inclusión de especialistas cuya práctica se enfocara de manera predominante o exclusiva en la atención de pacientes con mieloma múltiple, así como de un equipo multidisciplinario de hematólogos responsables de unidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos, de radiooncólogos con práctica exclusiva en enfermedad hematológica y de un experto en farmacología clínica y evaluación integral de medicamentos.

Los participantes representaron a instituciones públicas y privadas de distintas regiones del país, lo que permitió incorporar perspectivas diversas y garantizar la aplicabilidad nacional de las recomendaciones.

Estructura metodológica

Se establecieron los dominios principales del consenso:

- Criterios de diagnóstico y herramientas esenciales para establecerlo.
- Tratamiento de primera línea en pacientes aptos y no aptos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Tratamiento en casos de recaída o resistentes, incluso pacientes triple clase expuestos.
- Tratamiento de pacientes con insuficiencia renal.
- Cuidados de soporte: tromboprofilaxis, enfermedad ósea y profilaxis antimicrobiana, vacunación, tratamiento del síndrome de liberación de citocinas, síndrome de neurotoxicidad asociado con células efectoras inmunitarias e hipogammaglobulinemia.
- Postura respecto de la administración de fármacos bioequivalentes.

Para cada dominio, los miembros del panel formularon preguntas clínicas estructuradas en formato PICO (Paciente, Intervención, Comparación, *Outcome*/Resultado), que fueron objeto de análisis y votación por el panel.

Revisión de la evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda estructurada en PubMed-MEDLINE y Cochrane Library, combinando términos MeSH y palabras clave relacionadas con los dominios del consenso: "multiple myeloma", "bispecific antibodies", "anti-CD38", "renal impairment", "supportive care", "biosimilars", "bioequivalence", "generic drugs", "new diagnosis multiple myeloma" y "relapse-refractory multiple myeloma". Se aplicaron filtros por tipo de estudio (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metanálisis) que incluyeran población adulta, escritos en inglés y español, además de guías internacionales como las de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *European Hematology Association-European Myeloma Network* (EHA-EMN) y la *European Society for Medical Oncology* (ESMO); se incluyeron publicaciones hasta la fecha de la primera sesión del panel

de consenso. La inclusión de la evidencia se hizo después del análisis crítico, con el fin de identificar evidencia sólida en todos los dominios del consenso, particularmente en áreas de controversia e incertidumbre. Durante la fase de redacción y revisión del manuscrito se incorporaron publicaciones relevantes hasta diciembre de 2025, sin que éstas modificaran las recomendaciones consensuadas.

Respecto de los fármacos bioequivalentes, se revisó e incluyó la evidencia científica y las recomendaciones de las entidades regulatorias nacionales disponibles, incorporando las Normas Oficiales Mexicanas aplicables, así como documentos y posicionamientos de otras agencias.

Sesiones de consenso y votación

La primera sesión presencial se llevó a cabo en marzo de 2025, durante dos días consecutivos. Los expertos, distribuidos en mesas de trabajo según los dominios definidos, realizaron la revisión, la discusión de la evidencia y la formulación de los enunciados clínicos a evaluar.

Posteriormente cada pregunta se sometió a votación anónima e individual antes de tres sesiones virtuales efectuadas durante agosto de 2025.

Cada reactivo se evaluó utilizando la escala de Likert de 1 a 9 puntos, interpretada de la siguiente manera: 1: totalmente en desacuerdo (en extremo inapropiado, el riesgo supera al beneficio); 2: fuertemente en desacuerdo; 3: en desacuerdo; 4: ligeramente en desacuerdo; 5: indiferente; 6: ligeramente de acuerdo; 7: de acuerdo; 8: fuertemente de acuerdo y 9: totalmente de acuerdo (en extremo apropiado, el beneficio supera al riesgo).

Criterios de consenso

En las tres sesiones virtuales se revisaron los resultados de las votaciones previamente realizadas. Se consideró que había consenso cuando el 100% de los integrantes asignaron un puntaje de 7 a 9 a un enunciado. Se estableció que, en todos los casos en que no se alcanzara consenso, se discutiría la evidencia para identificar las razones de la discrepancia, se profundizaría en su revisión y, cuando fuera necesario, se reformularía el reactivo para someterlo nuevamente a votación. En caso de que la falta de acuerdo persistiera tras la segunda votación, el reactivo se excluiría del documento final por la imposibilidad de emitir una recomendación sólida y respaldada por evidencia suficiente. Todos los enunciados obtuvieron consenso.

Revisión final

El documento final fue revisado por el comité metodológico y los coordinadores temáticos, lo que aseguró su consistencia interna, precisión científica y aplicabilidad al contexto asistencial nacional. Las recomendaciones resultantes reflejan un equilibrio entre la evidencia científica actual y la realidad clínica mexicana, e incluyen una posición acerca de la prescripción de fármacos bioequivalentes en el tratamiento del mieloma múltiple.

RESULTADOS

Se generaron 36 recomendaciones con consenso en 11 secciones temáticas:

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de mieloma múltiple debe basarse en el cumplimiento estricto de los criterios establecidos por el *International Myeloma Working Group* (IMWG), que incluyen, al menos, un 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea o un plasmocitoma documentado con biopsia y al menos un evento definitorio de mieloma de los siguientes:

1. Daño a órgano blanco por CRAB (*calcium, renal, anemia, bone*), que incluye

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas líticas:

a. Calcio sérico > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dL) por arriba del límite superior de la normalidad o > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL).
b. Depuración de creatinina < 40 mL por minuto o creatinina sérica > 177 µmol/L (> 2 mg/dL).
c. Anemia: hemoglobina > 2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad o hemoglobina < 10 g/dL.

2. Al menos un biomarcador de malignidad, que incluye cadenas ligeras libres séricas implicadas-no implicadas ≥ 100 (siempre que la concentración de cadenas ligeras libres implicadas sea ≥ 100 mg/L) o más de una lesión focal > 5 mm en la resonancia magnética.[3]

Morfología de médula ósea

La evaluación morfológica de la médula ósea, mediante aspirado o biopsia, puede ser altamente sugerente de mieloma múltiple cuando se identifica una plasmocitosis mayor del 60% con características citológicas compatibles, incluso antes de cumplir con otros criterios diagnósticos.

La identificación de una plasmocitosis mayor del 60% en la médula ósea, combinada con la confirmación de clonalidad por inmunohistoquímica o citometría de flujo, debe considerarse suficiente para establecer el diagnóstico de mieloma múltiple, aun en ausencia de daño a órgano blanco.

Los estudios de médula ósea al momento del diagnóstico inicial deben incluir sondas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) diseñadas para detectar las traslocaciones t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(14;20), trisomías y del(17p), ganancia-amplificación de 1q o del(1p32), deleción monoalélica de 1p32 y deleción bialélica de 1p32. Las traslocaciones t(14;16), t(6;14) y t(14;20) muestran una frecuencia considerablemente baja en la práctica clínica en México, por ello, se sugiere que su determinación se lleve a cabo en centros que cuenten con la infraestructura técnica y los recursos diagnósticos necesarios para su adecuada identificación e interpretación.[3] **Cuadro 1**

Estudios de laboratorio relacionados con CRAB

En todo paciente con sospecha de mieloma múltiple deben practicarse estudios de laboratorio para diagnosticar eventos CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas líticas). Éstos deben respaldarse con estudios de laboratorio específicos que permitan su confirmación objetiva y su diferenciación de otras causas, y deben incluir biometría hemática completa, creatinina y nitrógeno ureico en sangre, calcio sérico, electrolitos séricos y albúmina sérica, proteínas totales e inmunoglobulinas (Ig).[1] **Cuadro 2**

Estudio del componente monoclonal

Ante la sospecha clínica de mieloma múltiple, el conjunto mínimo de estudios para la detección del componente monoclonal debe incluir electroforesis de proteínas séricas en suero y orina, inmunofijación sérica y cadenas ligeras libres en suero y orina.[3]

La electroforesis de proteínas séricas en gel de agarosa continúa siendo la técnica de elección para la detección cuantitativa del componente monoclonal en el diagnóstico de mieloma múltiple, en comparación con la electroforesis capilar, debido a su mayor sensibilidad; sin embargo, esta última permite una mayor resolución para detectar bandas monoclonales tenues.

La combinación de la electroforesis y la determinación de cadenas ligeras libres mediante FreeLite ofrece un 100% de sensibilidad y especificidad para la detección inicial de pacientes

Cuadro 1. Anormalidades genéticas de alto riesgo en el mieloma múltiple

Anormalidad	Frecuencia	Gen/vía	Significancia pronóstica	Repercusión clínica
All14q32 (IGH) t(4;14) t(14;16) t(14;20)	45-50% 10-15% < 5% < 5%	Sobrerregulación FGFR3/MMSET Sobreexpresión MAF Sobreexpresión MAFB	Escasa Incierta; principalmente escasa Incierta; principalmente escasa	Progresión rápida; doble TCPH Doble TCPH, especialmente con anormalidades de alto riesgo Doble TCPH, especialmente con anormalidades de alto riesgo
1q21 ganancia 2-3 copias ≥ 4 copias	40% 20-30% 5-20%	Sobreexpresión CKS1B, MCL1, ADAR1	Intermedia Escasa	Agresivo con insuficiencia orgánica Doble TCPH, especialmente con anormalidades de alto riesgo
Deleción 1p32 Monoalélico Bialélico	10%	Déficit FAF1/CDKN2C	Escasa Muy escasa	Doble TCPH, especialmente con anormalidades de alto riesgo Doble TCPH + mantenimiento intensivo
Mutación del(17p)/ TP53 *Single hit* *Double hit*	8-15% Deleción Deleción + mutación	TP53	Escasa Muy escasa	Poca sensibilidad a terapia Doble TCPH+ mantenimiento intensivo

IGH: gen de la cadena pesada de inmunoglobulina (*immunoglobulin heavy chain*); TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

con mieloma múltiple.[4,5] La inmunofijación y la inmunotipificación permiten caracterizar el componente monoclonal, son métodos cualitativos.

Imagenología

En todo paciente con alta sospecha de mieloma múltiple debe hacerse una evaluación ósea mediante tomografía por emisión de positrones (PET-CT) o tomografía computada (TC) de baja dosis (LDCT), debido a su mayor sensibilidad para detectar lesiones óseas líticas y enfermedad extramedular en comparación con la serie ósea convencional, como recomiendan el IMWG y la NCCN.[3]

La resonancia magnética es útil en pacientes con sospecha de mieloma múltiple para descartar lesiones focales en la médula ósea que pueden observarse antes de que se manifieste una verdadera enfermedad osteolítica, por lo que se recomienda su realización en caso de tener una LDCT o una PET-CT dudosa o negativa, para descartar un evento definitorio de mieloma múltiple. También es de utilidad para evaluar la enfermedad extramedular y la sospecha de compresión medular y cuando se requieren imágenes detalladas de una zona sintomática específica. El estudio esquelético convencional es menos sensible que la LDCT y la PET-CT y solo se recomienda si no se dispone de recursos para obtener imágenes más avanzadas.[3]

Evaluación renal

La insuficiencia renal es una complicación frecuente del mieloma múltiple que incrementa significativamente la morbilidad y la mortalidad. La causa más común de enfermedad renal en el mieloma múltiple es la nefropatía por cilindros, localizada en el túbulo distal y en los conductos colectores. Su mecanismo fisiopatológico se origina en las concentraciones circulantes muy elevadas de cadenas ligeras libres, que, al ser filtradas en el glomérulo, sobrepasan la capacidad de reabsorción del túbulo contorneado proximal. Como consecuencia, las cadenas ligeras alcanzan el túbulo contorneado distal

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

Cuadro 2. Estudios de laboratorio recomendados

Estudio	Diagnóstico	Evaluación de respuesta	Seguimiento	Recaída
Sangre				
Biometría hemática con frotis	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio
Electroforesis e inmunofijación sérica	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio
Cadenas ligeras libres séricas	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio
Cuantificación de Ig (IgG, IgA, IgM)	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio
Función renal (creatinina, nitrógeno ureico en sangre) y hepática	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio
Calcio sérico	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio
Lactato deshidrogenasa	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio
Albúmina, β2-microglobulina	Obligatorio	No requerido	Opcional	Obligatorio
Citometría de flujo (inmunofenotipo)	Opcional	No requerido	No requerido	Opcional
Orina				
Proteinuria y proteinuria de cadenas ligeras (orina de 24 horas)	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio
Electroforesis e inmunofijación en orina	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio
Médula ósea				
Aspirado o biopsia de médula ósea	Obligatorio	Obligatorio	No requerido	Opcional
Citometría de flujo de nueva generación o secuenciación de nueva generación para detectar células plasmáticas clonales	Obligatorio	Obligatorio	Cada 12 meses	Opcional
Citogenética: cariotipo e hibridación *in situ* fluorescente [del17p, t(4;14), t(14;16), amp1q/gan1q, t(11;14)]	Obligatorio	No requerido	No requerido	Obligatorio
Técnicas avanzadas (perfil de expresión génica, secuenciación de nueva generación de panel mutacional)	Ensayos clínicos	Ensayos clínicos	Ensayos clínicos	Ensayos clínicos
Imagen				
Tomografía computada de cuerpo entero de baja dosis	Obligatorio	No requerido	Si hay síntomas	Obligatorio
PET-CT	Opcional	Obligatorio	Cada 12 meses	Opcional
Resonancia magnética de cuerpo entero	Obligatorio	No requerido	Si hay síntomas	Opcional

amp1q: amplificación del cromosoma 1q; gan1q: ganancia del cromosoma 1q; Ig: inmunoglobulina; PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computada.

en concentraciones anormalmente elevadas, donde se unen a la uromodulina y favorecen la formación de cilindros obstructivos. Además, las cadenas ligeras pueden provocar citotoxicidad directa en las células del túbulo proximal y nefritis tubulointersticial. La nefropatía por cilindros es el único evento renal que debe considerarse definitorio de mieloma múltiple; el diagnóstico es inequívoco cuando la concentración de cadenas ligeras libres implicadas supera 1500 mg/L y es altamente sugerente cuando es mayor de 500 mg/L. De lo contrario, deben descartarse otras causas de afectación renal.[6,7] Con menor frecuencia, las concentraciones elevadas de

cadenas ligeras libres pueden provocar amiloidosis de cadenas ligeras de Ig y enfermedad por depósito de cadenas ligeras, aunque estas afecciones suelen estar asociadas con una progresión insidiosa de la insuficiencia renal más que con una lesión renal aguda.[7] Ante la insuficiencia renal inexplicada en un paciente con sospecha clínica de mieloma múltiple, debe hacerse una evaluación diagnóstica integral que incluya creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, calcio sérico, electroforesis en suero y orina (24 horas), inmunofijación y determinación de cadenas ligeras libres en suero.[8]

En los pacientes con mieloma múltiple y disfunción renal es fundamental el diagnóstico diferencial adecuado; deben considerarse las distintas causas y posibles mecanismos de daño renal (nefropatía por cilindros, amiloidosis, nefropatía por cadenas ligeras libres, enfermedad glomerular, toxicidad farmacológica u otra comorbilidad), para guiar una atención individualizada y precisa. En los pacientes con mieloma múltiple y disfunción renal aguda debe sospecharse, inicialmente, nefropatía por cilindros como principal causa de daño renal porque esta sospecha incide directamente en la elección y el inicio rápido del tratamiento, lo que es fundamental para evitar un daño progresivo e irreversible.[7]

Amiloidosis

La amiloidosis de cadenas ligeras y el mieloma múltiple comparten una raíz causal común: la existencia de células plasmáticas malignas clonales en la médula ósea, pero el comportamiento de estas células difiere, lo que conduce a consecuencias clínicas profundamente diferentes.[9] Del 10 al 15% de los pacientes con mieloma múltiple tienen amiloidosis sistémica de cadenas ligeras concomitante y hasta el 38% muestran depósitos de amiloide.[10]

En los pacientes con mieloma múltiple o gammapatía monoclonal debe considerarse la posibilidad de amiloidosis de cadenas ligeras cuando existen manifestaciones clínicas como síndrome nefrótico con proteinuria no selectiva, insuficiencia cardíaca con engrosamiento ventricular sin hipertensión, neuropatía periférica inexplicada, macroglosia, hepatomegalia o síndrome del túnel del carpo bilateral. Ante esta sospecha, debe hacerse una evaluación específica con biopsia y tinción con rojo Congo o alguna técnica equivalente.[10]

Inmunofenotipo

La inmunofenotipificación por citometría de flujo desempeña un papel importante en el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento del tratamiento de los trastornos de células plasmáticas.[11,12]

La citometría de flujo es un método necesario para la evaluación inmunofenotípica de las células plasmáticas en el diagnóstico y el seguimiento del mieloma múltiple. Además de establecer la clonalidad (cadenas ligeras kappa-lambda), el panel de inmunofenotipo para la identificación de un fenotipo anormal de células plasmáticas debe incluir CD56, CD38, CD138, CD45, CD19, CD81, CD27, CD28, CD117 y B2 microglobulina. Cuando se utiliza la citometría de flujo multiparamétrica para el diagnóstico es necesario adquirir, al menos, 100,000 eventos; la citometría de alta sensibilidad se reserva para la detección de enfermedad residual medible.[13,15]

Algunas técnicas, como la espectrometría de masas y la secuenciación de nueva generación, son aplicables y útiles en la práctica clínica, considerando los recursos, la infraestructura y las necesidades actuales en el tratamiento del mieloma múltiple.

Recomendaciones

- El diagnóstico de mieloma múltiple y mieloma múltiple quiescente debe basarse en el estricto cumplimiento de los

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

criterios establecidos por el IMWG (100% de consenso).

- En todo paciente con alta sospecha de mieloma múltiple debe hacerse una evaluación ósea mediante PET-CT o tomografía computada de baja dosis de cuerpo entero, o resonancia magnética de cuerpo entero, y no debe considerarse la serie ósea metastásica como equivalente (100% de consenso).
- Ante la insuficiencia renal inexplicada en un paciente con sospecha clínica de mieloma múltiple debe hacerse una evaluación diagnóstica dirigida que incluya estudios específicos para diagnosticar nefropatía por cilindros y excluir otras causas de daño renal asociadas con gammapatías monoclonales (100% de consenso).
- En los pacientes con mieloma múltiple o gammapatía monoclonal debe considerarse la posibilidad de amiloidosis de cadenas ligeras cuando haya manifestaciones clínicas sugerentes, como síndrome nefrótico, miocardiopatía restrictiva, neuropatía periférica inexplicada o hepatomegalia (100% de consenso).

Estadificación y pronóstico

En la actualidad el sistema más utilizado para la estadificación del mieloma múltiple es el *International Staging System* (ISS), en su versión de 2015 (R-ISS), que incluye, además de las concentraciones de β2-microglobulina y albúmina, anormalidades citogenéticas de riesgo alto y concentraciones elevadas de lactato deshidrogenasa y en su versión de 2022 (R2-ISS), que incluye la ganancia o amplificación de 1q (1q+), que se ha mostrado como un factor independiente de mal pronóstico.[1,6,17]

Si bien los modelos de estratificación del riesgo continúan siendo métodos útiles para la toma de decisiones clínicas en los pacientes con mieloma múltiple, en los últimos años se ha acumulado un conjunto sustancial de evidencia acerca de los factores de pronóstico clínicos, biológicos y moleculares-genómicos adicionales, que han llevado a la *International Myeloma Society* (IMS) y al IMWG a actualizar su definición de consenso de mieloma múltiple de alto riesgo. Según esta nueva definición, todo paciente con mieloma múltiple debe clasificarse como de riesgo alto si cumple alguno de los criterios indicados en el **Cuadro 3**.[1,18]

Siempre que sea posible esta clasificación de riesgo, basada en los criterios IMS/IMWG 2025, debe implementarse de manera sistemática en la práctica clínica nacional para todos los pacientes con mieloma múltiple.

En la actualidad existen algunas técnicas que podrían cambiar el tratamiento habitual de los pacientes con mieloma múltiple, éstas incluyen la evaluación de células plasmáticas circulantes, la evaluación de la proteína M mediante espectrometría de masas y el perfil de expresión génica.[1]

El cariotipo convencional de médula ósea con bandas G no es un estudio útil para aportar información pronóstica en los pacientes con mieloma múltiple y no debe formar parte del protocolo, según recomendaciones de la IMS-IMWG, que consideran la hibridación *in situ* fluorescente y la secuenciación de nueva generación para la

Cuadro 3. Criterios de clasificación de alto riesgo

- del (17p)* o mutación TP53 (evaluada por secuenciación de nueva generación)
- t(4;14), t(14;16) o t(14;20) en coexistencia con ganancia-amplificación de 1q o del(1p32)
- Deleción monoalélica de 1p32 junto con ganancia de 1q, o deleción bialélica de 1p32
- β2-microglobulina sérica mayor de 5.5 mg/dL con creatinina menor de 1.2 mg/dL

* punto de corte ≥ 20% en células plasmáticas CD3138+/ purificadas.
Adaptado de la referencia 18.

definición de mieloma múltiple de alto riesgo, pero no la cariotipificación.[1 8]

La existencia de células plasmáticas circulantes (2%) en sangre periférica y la enfermedad extramedular constituyen factores asociados con mal pronóstico en los pacientes con mieloma múltiple. Aunque la presencia de 2% o más de células plasmáticas circulantes no se incluye en los criterios IMS-IMWG 2025 de alto riesgo, existe una fuerte evidencia de que el aumento de su cantidad tiene un efecto negativo en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple.[19]

La inactivación bialélica de TP53 (deleción de 17p y mutación en el alelo remanente) debe considerarse un marcador de muy alto riesgo en los pacientes con mieloma múltiple, con un efecto significativo en el pronóstico y en la toma de decisiones terapéuticas.

Las técnicas espectrometría de masas y la secuenciación de nueva generación son aplicables y útiles en la práctica clínica, considerando los recursos, la infraestructura y las necesidades actuales en el tratamiento del mieloma múltiple, aunque no están disponibles de manera generalizada.[1]

Recomendaciones

- La clasificación de riesgo basada en los criterios IMS/IMWG 2025 debe implementarse de manera sistemática en la práctica clínica nacional para todos los pacientes con mieloma múltiple, siempre que sea posible (100% de consenso).

Valoración de la respuesta al tratamiento

Los criterios para valorar la respuesta al tratamiento se resumen en el **Cuadro 4**.

Las definiciones de 2016 del IMWG de enfermedad progresiva, recaída y resistencia al tratamiento no han cambiado y siguen siendo suficientes para evaluar adecuadamente la respuesta al tratamiento en los pacientes con mieloma múltiple. Estos criterios introdujeron el uso de la evaluación de la enfermedad residual medible en la médula ósea (mediante secuenciación de nueva generación o citometría de flujo de nueva generación [NGF]) y en otra localización (mediante tomografía por emisión de positrones-tomografía computada [PET-CT]).[1]

Según sus criterios de 2016, el IMWG define la negatividad de la enfermedad residual medible en la médula ósea como la ausencia de células plasmáticas malignas en 100,000 células nucleadas de médula (umbral de sensibilidad < 10^{-5}).[1] La sensibilidad de la citometría de flujo de nueva generación (idealmente, hasta 10^{-5} o más) es un factor crítico para considerar la utilidad clínica de la evaluación de la enfermedad residual medible en los pacientes con mieloma múltiple. Está indicado el uso del panel de EuroFlow, con un mínimo de 4-5 millones de adquisiciones para lograr la sensibilidad requerida.

La obtención de imágenes es un paso fundamental para detectar enfermedad ósea y extramedular, proporcionar información del pronóstico y evaluar la eficacia terapéutica. La PET-CT combina datos de actividad metabólica y morfológica para identificar la actividad del mieloma múltiple y evaluar la respuesta al tratamiento, mientras que la resonancia magnética ofrece un excelente contraste de los tejidos blandos, es la técnica de elección para la evaluación de las lesiones óseas focales y está incorporada como patrón de referencia diagnóstico en los criterios SLIM (biomarcadores definitorios de mieloma: *Sixty percent bone marrow plasma cells, Light chain ratio, MRI focal lesions*)-CRAB (*calcium, renal, anemia, bone*).[20] La evaluación mediante técnicas de imagen (como PET-CT o resonancia magnética funcional) debe considerarse complementaria de los criterios del IMWG para valorar la respuesta al tratamiento en los

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

Cuadro 4. Criterios de valoración de la respuesta al tratamiento (continúa en la siguiente página)

Respuesta	Condición-criterios
Mieloma múltiple	
Enfermedad progresiva	Incremento del 25% de cualquiera de los siguientes: Pico monoclonal en suero (incremento absoluto de más de 0.5 g/dL Pico monoclonal con incremento de más de 2 g/dL si el componente era mayor de 5 g/dL Pico monoclonal en orina (incremento absoluto de más de 200 mg/día) En pacientes sin pico monoclonal en suero ni en orina medible: diferencia entre cadena involucrada-no involucrada con un incremento absoluto de 10 mg/dL Pacientes sin pico monoclonal en suero, orina ni cadenas ligeras medibles: incremento de células plasmáticas en médula ósea del 10% o más Aparición de nuevas lesiones o incremento de más del 50% en el tamaño de más de una lesión previa o incremento de más del 50% de una lesión previa mayor de 1 cm en su eje corto Más de 50% de incremento en células plasmáticas circulantes (mínimo 200 µL) si es el único factor medible
Enfermedad estable	No se recomienda como indicador de respuesta; se considera cuando no se cumplen los criterios de respuesta completa, parcial muy buena, parcial ni de progresión de la enfermedad
Respuesta mínima	Más de 25% pero menos del 50% de reducción del componente monoclonal en suero, reducción en orina de 24 horas del 50-89% y reducción mayor del 50% en plasmocitomas
Respuesta parcial	Reducción de más del 50% de componente monoclonal en suero y reducción de más del 90% en orina o menos de 200 mg/día Si el suero y la orina no son medibles, reducción de más de 50% en células plasmáticas en médula ósea más reducción de 50% de plasmocitomas previos
Respuesta parcial muy buena	Inmunofijación en suero positiva y electroforesis en suero sin detectar componente monoclonal o reducción del componente monoclonal en suero mayor del 90% y menos de 100 mg/día de componente monoclonal en orina
Respuesta completa	Inmunofijación negativa en suero y orina sin plasmocitomas y menos del 5% de células plasmáticas en la médula ósea
Respuesta completa rigurosa	Criterios de respuesta completa, con relación de cadenas ligeras libres normal y ausencia de células plasmáticas clonales en biopsia de médula ósea por inmunohistoquímica (IH) (kappa/lambda menor o igual a 4:1 o lambda/kappa 1:2 en una cuenta mínima de 100 plasmáticas)
A partir de este punto se requiere, al menos, respuesta completa documentada	
Enfermedad residual medible negativa por citometría de flujo	Ausencia de células plasmáticas fenotípicamente aberrantes por citometría de flujo por panel de EuroFlow con una sensibilidad de 1 en 10^5 células nucleadas o más
Enfermedad residual medible negativa por secuenciación	Ausencia de células plasmáticas clonales por secuenciación masiva y paralela (siguiente generación) usando plataforma de LymphoSIGHT o equivalente validado con una sensibilidad de 1 en 10^5 células nucleadas o más
Enfermedad residual medible imagen negativa	Enfermedad residual medible negativa por secuenciación o citometría de flujo de siguiente generación más PET-CT sin captaciones en los sitios reportados al diagnóstico o con captación SUVmax menor que el *pool* de sangre mediastinal o con disminución menor que el tejido normal adyacente
Enfermedad residual medible sostenida	Enfermedad residual medible negativa por citometría de flujo o secuenciación y por imagen confirmada por un año
Leucemia de células plasmáticas	
Respuesta completa rigurosa	Biopsia de médula ósea con menos del 5% de células plasmáticas y sin células plasmáticas clonales por citometría de flujo Sangre periférica sin células plasmáticas clonales por citometría de flujo Electroforesis, inmunofijación de proteínas en suero sin pico monoclonal Cadenas ligeras libres en suero relación kappa/lambda normal Ausencia de enfermedad extramedular
Respuesta completa	Biopsia de médula ósea con menos del 5% de células plasmáticas Sangre periférica sin células plasmáticas Electroforesis, inmunofijación de proteínas en suero sin pico monoclonal Ausencia de enfermedad extramedular

Cuadro 4. Criterios de valoración de la respuesta al tratamiento

Respuesta	Condición-criterios
Respuesta parcial muy buena	Biopsia de médula ósea con menos del 5% de células plasmáticas Sangre periférica sin células plasmáticas Reducción mayor del 90% del componente monoclonal en suero y en orina de 24 horas menor de 100 mg Ausencia de enfermedad extramedular
Respuesta parcial	Biopsia de médula ósea con menos del 5% de células plasmáticas Sangre periférica sin células plasmáticas Reducción de más del 50% de componente monoclonal en suero y reducción de más del 90% en orina o menos de 200 mg/día Reducción de más del 50% de la enfermedad extramedular
Enfermedad estable	No se recomienda como indicador de respuesta; se considera cuando no se cumplen los criterios de respuesta completa, parcial muy buena, parcial ni de progresión de la enfermedad
Enfermedad progresiva	25% de incremento en células plasmáticas en aspirado de médula ósea o incremento absoluto mayor del 10% Incremento de células plasmáticas en sangre periférica mayor del 5% Aumento de más del 25% en el nivel pico monoclonal en suero con un incremento absoluto de más de 5 g/L Aumento de más del 25% en el nivel pico monoclonal en orina con un incremento absoluto de más de 200 mg/24 horas Hipercalcemia, incremento en las lesiones líticas y en el tamaño o cantidad de lesiones extramedulares
Recaída de respuesta completa	Más del 10% de incremento en células plasmáticas Reaparición de células plasmáticas en sangre periférica en cualquier nivel Reaparición del componente monoclonal en electroforesis de proteínas en suero, en orina o por inmunofijación de proteínas Cualquier enfermedad extramedular
Plasmocitoma solitario	
Respuesta completa	Desaparición de todas las anormalidades observadas en estudios de imagen Para pacientes con plasmocitoma secretor, desaparición del componente monoclonal en suero, orina o ambos Los pacientes con plasmocitoma óseo solitario deben tener regresión o imagen estable durante 12 meses para cumplir criterios de respuesta completa Los pacientes con plasmocitoma extramedular sin evidencia de tumor en tejidos blandos
Respuesta parcial muy buena	Respuesta completa con inmunofijación de proteínas en suero positiva o más del 90% de reducción en el componente monoclonal en suero Reducción mayor del 90% del componente monoclonal en suero y en orina de 24 horas menos de 100 mg
Respuesta parcial	Reducción de más del 50% del componente monoclonal en suero y reducción de más del 90% en orina o menos de 200 mg/día Para PEM reducción de 30% en el diámetro de la lesión blanco
Enfermedad estable	No se recomienda como indicador de respuesta; se considera cuando no se cumplen los criterios de respuesta completa, parcial muy buena, respuesta parcial ni de progresión de la enfermedad.
Enfermedad progresiva	Nuevas lesiones o incremento del 20% en el tamaño de las lesiones previas Aparición de criterios diagnósticos de mieloma múltiple Incremento del componente monoclonal de más del 25% del nivel más bajo de respuesta en suero, orina o ambos

PET-CT: tomografía por emisión de positrones.
Adaptado de la referencia 1.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

pacientes con mieloma múltiple, especialmente en sujetos con enfermedad ósea o extramedular.

Asimismo, la espectrometría de masas y la secuenciación de nueva generación (estandarizada por el IMWG) deben considerarse métodos complementarios o alternativos a los criterios tradicionales para evaluar la respuesta en los pacientes con mieloma múltiple, especialmente en sujetos con sospecha de enfermedad residual.

Recomendaciones

- Los criterios de respuesta del IMWG de 2016 son suficientes y claros para evaluar de manera adecuada la respuesta al tratamiento en pacientes con mieloma múltiple (100% de consenso).
- La evaluación de la respuesta mediante técnicas de imagen (como PET-CT o resonancia magnética funcional) debe considerarse complementaria a los criterios del IMWG para valorar la respuesta en pacientes seleccionados (100% de consenso).
- La sensibilidad de la citometría de flujo (idealmente hasta 10^{-5} o más) es un factor crítico para considerar la utilidad clínica de la evaluación de la enfermedad residual medible (100% de consenso).

Mieloma múltiple quiescente

El mieloma múltiple quiescente es una afección asintomática intermedia que se encuentra entre la gammapatía monoclonal de significado incierto y el mieloma múltiple; afecta, aproximadamente, al 0.5% de la población mayor de 40 años.[21,22] El mieloma múltiple quiescente progresa a mieloma múltiple a una tasa de aproximadamente el 10% anual durante los primeros cinco años posteriores al diagnóstico, el 3% anual durante los siguientes cinco años y el 1.5% anual a partir de entonces, y representa alrededor del 15% de todos los casos de mieloma múltiple recién diagnosticados en Estados Unidos. No se dispone de datos publicados en México.[22]

Diagnóstico y estratificación del riesgo

Según los criterios del IMWG, el mieloma múltiple quiescente se caracteriza por un componente monoclonal mayor de 3 g/dL, infiltración de células plasmáticas en la médula ósea ≥ 10% y < 60% y ausencia de cualquier evento definitorio de mieloma múltiple.[3] En la actualidad estos criterios se consideran adecuados y suficientes para establecer el diagnóstico de mieloma múltiple quiescente.

Una vez diagnosticado, las guías clínicas recomiendan la estratificación para determinar el riesgo de avance a mieloma múltiple activo, así como el seguimiento de los pacientes para documentar ese avance. Varios grupos han propuesto modelos de estratificación del riesgo en el mieloma múltiple quiescente,[21] entre ellos el de la Clínica Mayo 2018 (2/20/20)[23] y el del IMWG,[24] que son adecuados para establecer el riesgo de avance en pacientes con mieloma múltiple quiescente.

El modelo del IMWG combina tres factores de riesgo: proteína M sérica, cociente de cadenas ligeras libres séricas afectadas y no afectadas, y porcentaje de infiltración de células plasmáticas en la médula ósea. Clasifica a los pacientes en riesgo de progresión bajo, intermedio o alto. La incorporación de anomalías citogenéticas a esta herramienta dio lugar al modelo de cuatro factores, que permite clasificar en cuatro grupos de riesgo.[17,23,24] **Cuadro 5**

Los estudios de imagen son importantes para el proceso diagnóstico preciso del mieloma múltiple quiescente, especialmente para descartar mieloma múltiple. También son útiles para identificar a pacientes que no cumplen los criterios de mieloma múltiple por la ausencia de lesiones líticas, pero que tienen una captación focal y mayor riesgo

Cuadro 5. Criterios de clasificación del riesgo en los pacientes con mieloma múltiple quiescente

Clasificación	Factores de riesgo	Grupo de riesgo	Riesgo relativo de progresión a 2 años
Mayo 2/20/20	Proteína M sérica > 2 g/dL Infiltración de células plasmáticas de la médula ósea > 20% o cociente de cadenas ligeras libres séricas afectadas/no afectadas > 20	0 factores: bajo 1 factor: intermedio ≥ 2 factores: alto	1 (referencia) 2.71 (IC95%: 1.08-6.83) 4.89 (IC95%: 2.25-10.69)
IMWG	Proteína M sérica > 2 g/dL Infiltración de células plasmáticas de la médula ósea > 20% o cociente de cadenas ligeras libres séricas afectadas/no afectadas > 20 más citogenética de alto riesgo [t(4;14), t(14;16), +1q, del(13q)]	0 factores: bajo 1 factor: bajo-intermedio 2 factores: intermedio 3-4 factores: alto	1 (referencia) 4.16 (IC95%: ≈ 2.26-7.67) 9.82 (IC95%: 5.46-17.7) 15.5 (IC95%: 8.23-29.0)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.
Adaptado de las referencias 23 y 24.

de progresión en el futuro, aunque esto no forma parte de los criterios diagnósticos de alto riesgo.[22]

Tratamiento

En la actualidad el enfoque de "observar y esperar" es la estrategia de tratamiento estándar recomendada para todos los pacientes con mieloma múltiple quiescente. Sin embargo, los avances significativos en la comprensión de la biología de la enfermedad, la mejor estratificación del riesgo y las nuevas terapias con mayor eficacia y menor toxicidad contribuyen a respuestas más profundas y a mayor supervivencia en los pacientes con mieloma múltiple activo;[25] asimismo, refuerzan la importancia de estratificar el riesgo al momento del diagnóstico de mieloma múltiple quiescente para guiar el seguimiento y considerar la intervención temprana con el fin de retrasar el avance a mieloma múltiple activo y mejorar los resultados clínicos.

En los pacientes con mieloma múltiple quiescente de riesgo bajo la observación sigue siendo el patrón de referencia de atención. El seguimiento de los pacientes con mieloma múltiple quiescente de riesgo bajo e intermedio debe incluir biometría hemática, creatinina, calcio, inmunoglobulinas cuantitativas, electroforesis de proteínas séricas y en orina de 24 horas, inmunofijación en suero y en orina de 24 horas (según si está clínicamente indicado), cadenas ligeras libres en suero cada tres meses en el primer año y cada seis meses a partir del segundo año, y estudio de imagen anual (el mismo que se hizo al diagnóstico, ya sea PET-CT, tomografía computada o resonancia magnética) o cada seis meses ante cualquier anormalidad ósea sospechosa. Si durante el seguimiento los pacientes con mieloma múltiple quiescente de riesgo bajo cumplen los criterios de riesgo alto según el modelo de la Clínica Mayo de 2018 o el del IMWG, debe considerarse una intervención temprana similar a la recomendada para los pacientes con mieloma múltiple quiescente de alto riesgo.[22]

El tratamiento recomendado para los pacientes con mieloma múltiple quiescente de alto riesgo es lenalidomida o lenalidomida más dexametasona, que parecen proporcionar supervivencias libres de progresión más prolongadas, con un tiempo hasta la progresión de 9.5 años, según los últimos resultados del estudio QuiReDex. Éste es un estudio de fase III, iniciado en 2007, que incluyó a 119

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo, asignados aleatoriamente al tratamiento u observación. El tratamiento consistió en nueve ciclos de inducción de cuatro semanas (Rd: lenalidomida, 25 mg los días 1 a 21, más dexametasona, 20 g los días 1 a 4 y 12 a 15), seguidos de mantenimiento (R [lenalidomida], 10 mg los días 1 a 21) durante un máximo de dos años. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta la progresión a mieloma, basado en la población por protocolo. Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia global, la tasa de respuesta y la seguridad. Tras una mediana de seguimiento de 12.5 años (intervalo: 10.4-13.6), la mediana de tiempo hasta la progresión a mieloma múltiple fue de 2.1 años en el grupo de observación y de 9.5 años en el grupo Rd (*hazard ratio* [HR]: 0.28; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.18-0.44; $p < 0.0001$). La mediana de supervivencia global fue de 8.5 años en el grupo de observación y no se alcanzó en el grupo Rd (HR: 0.57; IC95%: 0.34-0.95; $p = 0.032$). La supervivencia global desde la progresión fue comparable en ambos grupos ($p = 0.96$).[26]

El daratumumab, un anticuerpo anti-CD38, puede administrarse en monoterapia para retrasar la progresión a mieloma múltiple. En el ensayo de fase III AQUILA se asignó aleatoriamente a pacientes con mieloma múltiple quiescente de alto riesgo a recibir monoterapia con daratumumab subcutáneo o a la vigilancia activa durante 39 ciclos, hasta 36 meses o hasta la confirmación de la progresión de la enfermedad, lo que ocurriera primero. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión. Con una mediana de seguimiento de 65.2 meses, el riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte fue 51% menor con daratumumab que con la vigilancia activa (HR: 0.49; IC95%: 0.36-0.67; $p < 0.001$). La supervivencia libre de progresión a los 5 años fue del 63.1% con daratumumab y del 40.8% con la vigilancia activa, mientras que la supervivencia global a los 5 años fue del 93 y 86.9%, respectivamente (HR: 0.52; IC95%: 0.27-0.98).[27] Según las evidencias disponibles, el tratamiento con daratumumab en monoterapia es una opción válida para los pacientes con mieloma múltiple quiescente de alto riesgo.

Hasta el momento, tres ensayos de fase II han evaluado enfoques de tratamiento con intención curativa para el mieloma múltiple quiescente. En el ensayo GEM-CESAR, el criterio de valoración principal consistió en evaluar la tasa de enfermedad residual medible negativa mediante citometría de flujo de nueva generación tras la inducción y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

En 2019 se publicaron resultados *interim* y en 2024 los resultados de la extensión, que demostraron que la terapia de inducción con seis ciclos de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd), seguida de melfalán en dosis alta, y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, dos ciclos de consolidación de KRd y mantenimiento con lenalidomida y dexametasona durante 2 años, logró la negatividad de enfermedad residual medible en el 62% de los pacientes (el 31% durante al menos cuatro años) y una supervivencia global a 70 meses del 92% (IC95%: 82-89).[28] Sin embargo, es un estudio de fase II, sin grupo comparador, en el que el criterio de inclusión se basaba en la clasificación del IMWG de 2010 (que aún no incluía los criterios SLIM [biomarcadores definitorios de mieloma: *Sixty percent bone marrow plasma cells, Light chain ratio, MRI focal lesions*]) para identificar pacientes con mieloma múltiple sintomático), por lo que una parte de los pacientes tratados como mieloma múltiple quiescente tenían mieloma múltiple. Hasta el 40% de los pacientes progresaron y se registraron siete eventos fatales, cuatro de ellos por eventos adversos. Por esta razón, el panel del consenso considera que todavía es prematuro recomendarlo como una opción de tratamiento fuera de ensayos clínicos. Es necesario, además, determinar mejor qué pacientes pueden beneficiarse de una estrategia tan intensiva.[28]

El estudio ASCENT, un ensayo clínico fase III, también reportó una estrategia curativa con duración de tratamiento finita. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta completa estricta al final del mantenimiento, y los objetivos secundarios incluyeron la tasa de negatividad de enfermedad residual medible (10^{-5}) y la supervivencia libre de progresión. La mediana de seguimiento del estudio fue de 25.8 meses ([IC95%/rango intercuartílico, RIC]: 21.3-29.1). La mejor tasa de respuesta global fue del 97%, con una respuesta completa estricta del 37%, una respuesta completa del 26%, una respuesta parcial muy buena del 29% y una respuesta parcial del 2%. El 84% de los pacientes tuvieron enfermedad residual medible negativa y la mediana de tiempo hasta la negatividad de la enfermedad residual medible fue de 6.6 meses: 53 al final de la inducción, 16 al final de la consolidación y 4 al final del mantenimiento. Tres pacientes progresaron; no se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión de la cohorte y la tasa de ésta a tres años fue del 89.9% (IC95%: 82.3-98.3).[29]

En la actualidad el panel no recomienda ninguna estrategia de tratamiento con intención curativa para el mieloma múltiple quiescente fuera de ensayos clínicos.

Recomendaciones

- Es fundamental estratificar el riesgo al momento del diagnóstico de mieloma múltiple quiescente para guiar el seguimiento y considerar una intervención temprana (100% de consenso).
- Los pacientes con mieloma múltiple quiescente de riesgo bajo o intermedio deben mantenerse en vigilancia activa, con evaluación clínica y estudios de laboratorio cada tres meses durante el primer año y cada seis meses a partir del segundo año, sin iniciar tratamiento salvo en caso de progresión a mieloma múltiple sintomático (100% de consenso).
- Los pacientes con mieloma múltiple quiescente de riesgo alto deben recibir tratamiento con lenalidomida con o sin dexametasona o daratumumab en monoterapia (100% de consenso).

Mieloma múltiple de reciente diagnóstico

El tratamiento del mieloma múltiple ha cambiado radicalmente en los últimos 10 años porque la disponibilidad de nuevos agentes, como los fármacos inmunomoduladores, los inhibidores del proteasoma y los anticuerpos monoclonales anti-CD38, ha permitido establecer tratamientos de acuerdo con las características y las necesidades de cada paciente. En el caso del mieloma múltiple sintomático de reciente diagnóstico, el tratamiento está determinado por la elegibilidad para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y la estratificación del riesgo.[3,30]

Al momento del diagnóstico, los criterios para determinar la elegibilidad para el TCPH incluyen, principalmente, la función orgánica adecuada y el estado físico general. Comúnmente los pacientes menores de 65 años se consideran aptos para el TCPH, aunque la edad cronológica no es el único criterio para determinar la elegibilidad de un paciente.

Criterios específicos para determinar la elegibilidad de un paciente para TCPH en México

Los pacientes con mieloma múltiple elegibles para TCPH deben cumplir los criterios diagnósticos confirmatorios de mieloma múltiple de acuerdo con las recomendaciones vigentes del IMWG.[31]

La edad mayor de 65 años no es una limitación para el trasplante, pero sí es imprescindible que el paciente tenga una condición física general adecuada, reflejada en un estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group*

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

(ECOG) ≤ 2, y que no tenga comorbilidades importantes, valoradas mediante el *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index* (HCT-CI), a fin de identificar riesgos adicionales que puedan afectar la seguridad del procedimiento. Además, debe haber logrado al menos una respuesta parcial tras la terapia de inducción, lo que se considera un criterio favorable para proceder al trasplante.[30,31] Idealmente, para optimizar los resultados, deberá referirse a valoración para TCPH a todos los pacientes aptos en el primer año del diagnóstico.[32]

Recomendaciones

- Debe referirse la valoración para TCPH al momento del diagnóstico y haber logrado, al menos, una respuesta parcial para llevarlo a cabo (100% de consenso).
- Es imprescindible que el paciente tenga una condición física general adecuada, incluido un análisis integral de la comorbilidad. La edad de 65 años o más no es, por sí sola, una limitación para el TCPH (100% de consenso).
- Debe evitarse la administración de melfalán en pacientes aptos a trasplante.

Movilización, acondicionamiento y cuidados en el TCPH

El melfalán a una dosis fija de 200 mg/m^2 es el régimen estándar de acondicionamiento, excepto para pacientes con insuficiencia renal moderada-grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min, creatinina mayor de 2 mg/dL o terapia sustitutiva renal), en los que se recomienda una dosis de 140 mg/m^2 para reducir la toxicidad sin comprometer la efectividad del trasplante.[33]

Los pacientes mayores de 65 años deben recibir una evaluación geriátrica completa para determinar la fragilidad y garantizar la capacidad de tolerar el procedimiento sin un aumento significativo de la morbilidad, como lo demostró el estudio de fase III Myeloma XI. Un análisis exploratorio de este estudio evaluó la eficacia y la toxicidad del TCPH en pacientes mayores y demostró que fue bien tolerado, sin diferencias en la morbilidad ni en la mortalidad entre los pacientes menores de 65, los de 65 a 69 años y los de 70 a 75 años. En una población de pacientes de la misma edad, que incluía a sujetos con criterios de elegibilidad y no elegibles para TCPH, se observó una ventaja significativa asociada con el TCPH, con aumentos en la supervivencia libre de progresión (*hazard ratio* [HR]: 0.41; p < 0.0001) y la supervivencia global (HR: 0.51; p < 0.0001), que persistieron incluso tras el ajuste por covariables basales, como las relacionadas con la fragilidad y la respuesta a la inducción.[34]

En un estudio que incluyó 548 pacientes sometidos a TCPH por mieloma múltiple, los trasplantados en los primeros 12 meses desde el inicio del tratamiento mostraron respuestas significativamente mejores que los sujetos con TCPH retrasado (respuesta completa 58.1 *vs* 46.8%; p = 0.016), y un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión posterior al TCPH (mediana de 30.2 meses [IC95%: 26.1-34.3] *vs* 23.3 meses [IC95%: 16.8-29.8]; p = 0.036), pero no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global entre ambos grupos.[32]

En cuanto a la movilización y la recolección de células madre, en pacientes sin factores de riesgo de escasa movilización, el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a dosis de 10 µg/kg/día durante 4 a 6 días ha demostrado ser la primera elección para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. Por el contrario, en los pacientes con factores de riesgo de escasa movilización, la administración de plerixafor a dosis de 0.24 mg/kg/día durante un máximo de cuatro días consecutivos, en combinación con G-CSF 11 horas antes de la aféresis, es la estrategia óptima para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas.[35]

Recomendaciones

- El melfalán a dosis de 200 mg/m² por vía intravenosa es el régimen estándar de acondicionamiento en el TCPH (100% de consenso).

Tratamiento de inducción para pacientes aptos a TCPH

En los pacientes elegibles para TCPH con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, el actual tratamiento estándar consiste en un régimen de inducción seguido de dosis altas de melfalán y TCPH, consolidación y mantenimiento hasta la progresión, la recaída o la aparición de toxicidad inaceptable (**Figura 1**).[30]

Por lo general, los pacientes reciben tres o cuatro ciclos de terapia de inducción antes de la recolección de células progenitoras hematopoyéticas.[1]

Existen diversas opciones para la terapia inicial, que se basan en la combinación de tres o cuatro fármacos, incluidas, en la mayoría de los casos, dosis bajas de dexametasona.[1] En los últimos años, la introducción de regímenes cuádruples, que combinan un anticuerpo anti-CD38, un inhibidor del proteasoma, un fármaco inmunomodulador y dexametasona, ha revolucionado el tratamiento de primera línea contra el mieloma múltiple de reciente diagnóstico y ha mejorado de manera significativa los resultados de los pacientes.[30]

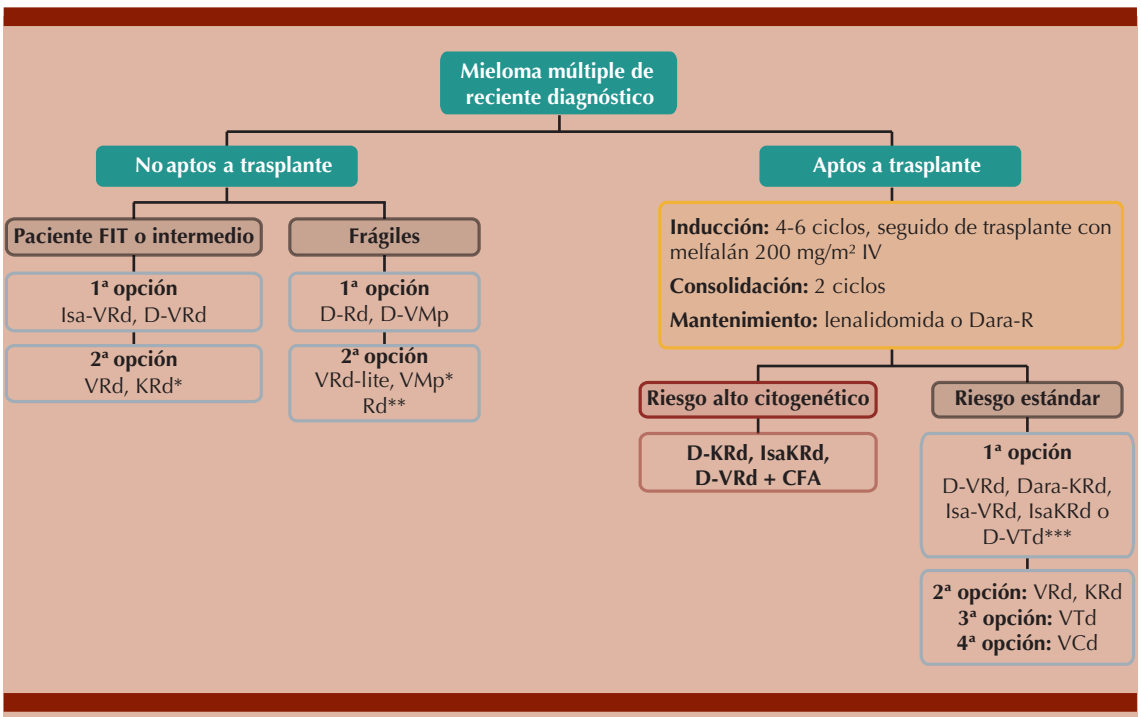


Figura 1. Algoritmo de tratamiento del mieloma múltiple de reciente diagnóstico.
* Deben considerarse cuando no esté disponible un anti-CD38.
** En casos con circunstancias especiales en pacientes muy frágiles, múltiples comorbilidades o muy mala tolerancia.
*** En caso de no tener lenalidomida.
CFA: ciclofosfamida; D: daratumumab; Isa: isatuximab; K: carfilzomib; R: lenalidomida; Rd: lenalidomida-dexametasona; V: bortezomib; VMp: bortezomib-melfalán-prednisona; VCd: bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

El régimen de daratumumab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) es una de las opciones preferibles, con base en los resultados obtenidos en el estudio de fase III PERSEUS, que demostraron que la adición de daratumumab a bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (84.3% con D-VRd *vs* 67.7% con VRd; IC95%: 0.30-0.59; $p < 0.001$). Además, las respuestas fueron más profundas, con respuesta completa o mejor en el grupo D-VRd que en el grupo VRd (87.9 *vs* 70.1%; $p < 0.001$), y también fue mayor el porcentaje de pacientes con enfermedad residual medible (75.2 *vs* 47.5%; $p < 0.001$).[36]

En el estudio de fase III CASSIOPEIA se demostró la superioridad de añadir daratumumab al régimen de bortezomib, talidomida y dexametasona (D-VTd), al obtener, a los 100 días postrasplante, tasas más altas de respuesta completa y de enfermedad residual medible negativa. En el estudio, efectuado en dos partes, los pacientes se asignaron aleatoriamente (1:1) a la inducción pretrasplante y a la consolidación postrasplante con D-VTd o bortezomib, talidomida y dexametasona. Los pacientes que completaron la consolidación y tuvieron una respuesta parcial o mejor se reasignaron aleatoriamente (1:1) a mantenimiento con daratumumab intravenoso (16 mg/kg cada 8 semanas) u observación durante dos años o menos. El criterio de valoración principal de la fase de inducción y consolidación fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta completa estricta tras la consolidación. El criterio de valoración principal de la fase de mantenimiento fue la supervivencia libre de progresión a partir de la segunda aleatorización. Los resultados del seguimiento a largo plazo (media de 80.1 meses) mostraron que la supervivencia libre de progresión desde la segunda aleatorización fue significativamente más larga en el grupo de mantenimiento con daratumumab que en el grupo de solo observación (mediana no alcanzada [IC95%: 79.9- no evaluable (NE)] *vs* 45.8 meses [IC95%: 41.8-49.6]; HR: 0.49 [IC95%: 0.40-0.59]; $p < 0.0001$). Se observó un beneficio con daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona (D-VTd) con mantenimiento con daratumumab frente a D-VTd con observación (mediana no alcanzada [IC95%: 74.6-NE] *vs* 72.1 meses [IC95%: 52.8-NE]; HR: 0.76 [IC95%: 0.58-1.00]; $p = 0.048$), y con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) con mantenimiento con daratumumab frente a VTd con observación (mediana no alcanzada [IC95%: 66.9-NE] *vs* 32.7 meses [IC95%: 27.2-38.7]; HR: 0.34 [IC95%: 0.26-0.44]; $p < 0.0001$).[37,38]

Asimismo, se ha demostrado que la adición de daratumumab al régimen KRd (D-KRd) puede aumentar la probabilidad de negatividad de la enfermedad residual medible en pacientes con riesgo estándar, como se demostró en el estudio ADVANCE (59 *vs* 36%; *odds ratio* (OR) ajustada: 2.5; IC95%: 1.5-4.2; $p < 0.0007$), cuyo criterio de valoración principal fue la negatividad de la enfermedad residual medible 10^{-5} por secuenciación de nueva generación después de hasta ocho ciclos de terapia combinada.[39]

Esta cuádruple terapia también demostró beneficio en pacientes de ultra alto riesgo que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en tándem. En un estudio de fase II realizado por Touzeau y su grupo, el objetivo principal fue la viabilidad, y el criterio de valoración principal fue la tasa de pacientes que completaron el segundo trasplante. Los criterios de valoración secundarios incluyeron las tasas de respuesta (global, parcial, parcial muy buena, completa y completa estricta) y la enfermedad residual medible en cada etapa del programa; la calidad de la recolección de células madre, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la seguridad. Tras la inducción, las tasas de negatividad de la enfermedad residual medible, según el protocolo, fueron del 53% a 10^{-5} y del 43% a 10^{-6}. Antes del mantenimiento, las tasas de negatividad de la enfermedad re-

sidual medible, según el protocolo, fueron del 97% a 10^{-5} y del 94% a 10^{-6}. En la población por intención de tratar (ITT), antes del mantenimiento, las tasas de negatividad de la enfermedad residual medible fueron del 64% (a 10^{-5}) y del 62% (a 10^{-6}).[40]

En otro estudio de fase II, cuyo criterio primario de valoración fue la respuesta completa y la respuesta completa estricta (≥ respuesta completa) después de la inducción, se observó que al final de la terapia de inducción se logró ≥ respuesta completa en 21 pacientes (53.8%; IC90%: 39.6-67.7; p = 0.375), incluida la respuesta completa estricta en 16 (41%), por lo que no se alcanzó el umbral de significación estadística predefinido. La cuádruple terapia D-KRd obtuvo tasas de negatividad de enfermedad residual medible del 59% a 10^{-5} y del 41% a 10^{-6}. Los pacientes con enfermedad residual medible negativa recibieron mantenimiento con lenalidomida y mostraron negatividad sostenida para la enfermedad residual medible en 77.8% durante 12 ciclos o más. Los pacientes elegibles para trasplante con enfermedad residual medible positiva (n = 8, grupo B) recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, con una conversión a enfermedad residual medible negativa postrasplante del 62.5% (a 10^{-5}) y del 37.5% (a 10^{-6}).[41]

Del mismo modo, en el estudio de fase II MASTER en pacientes tratados con daratumumab, carfilzomib, lenalidomida y dexametasona, en los que la enfermedad residual medible se utilizó para modular la duración del tratamiento, y cuyo criterio de valoración principal fue alcanzar la negatividad de la enfermedad residual medible (< 10^{-5}), la tasa de negatividad de la enfermedad residual medible fue del 81% (IC95%: 73-88) en los pacientes tratados con daratumumab, carfilzomib, lenalidomida y dexametasona.[42]

También la adición de isatuximab al régimen KRd (Isa-KRd) mejora la probabilidad de negatividad de la enfermedad residual medible, como demostró el estudio de fase II GMMG-CONCEPT, en el que los pacientes recibieron terapia de inducción seguida de consolidación con Isa-KRd más terapia de mantenimiento con Isa-KR. El criterio de valoración principal fue alcanzar la negatividad de la enfermedad residual medible (< 10^{-5}) por secuenciación de nueva generación. Se observó que, después de la consolidación, las tasas de negatividad de la enfermedad residual medible fueron del 67.7% en los pacientes elegibles para trasplante y del 54.2% en los no elegibles. La tasa de negatividad de la enfermedad residual medible sostenida al menos un año fue del 62.6%.[43]

El ensayo clínico aleatorizado de fase III IsKia, cuyo objetivo primario fue la enfermedad residual medible negativa, evaluó la eficacia y la seguridad de Isa-KRd frente a carfilzomib, lenalidomida y dexametasona y encontró que Isa-KRd aumentó significativamente la tasa de negatividad de la enfermedad residual medible después de las fases de inducción y consolidación. El 77% de los pacientes del grupo Isa-KRd alcanzaron la negatividad de enfermedad residual medible en el umbral de < 10^{-5} después de la consolidación, en comparación con el 67% del grupo de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (*odds ratio* [OR]: 1.67; p = 0.049). Las tasas respectivas de negatividad de enfermedad residual medible en el punto de corte de 10^{-6} fueron del 67% frente al 48% (OR: 2.29; p < 0.001).[44]

En el ensayo de fase III GMMG-HD7 se comparó el régimen bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) frente a VRd más isatuximab (Isa-VRd) como terapia de inducción, seguido de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) simple o en tándem, estrategia que se recomendaba solo para pacientes que no alcanzaron la respuesta completa tras el TCPH o de riesgo alto, y en una segunda aleatorización para recibir Isa-R o lenalidomida sola como terapia de mantenimiento. En los resultados ac-

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

tualizados de este estudio, la tasa de negatividad de la enfermedad residual medible después del TCPH fue mayor con isatuximab, lenalidomida, bortezomib y dexametasona (Isa-VRd; 66 *vs* 48% con VRd; OR: 2.13; IC95%: 1.56-2.92; p < 0.0001). La inducción con Isa-VRd se asoció con una supervivencia libre de progresión prolongada, independientemente de la terapia de mantenimiento (HR: 0.70; IC95%: 0.52-0.95; p = 0.018). El 30% de los pacientes recibieron tándem, la principal razón fue no alcanzar la respuesta completa, lo que fue más frecuente en el grupo sin isatuximab.[45]

El régimen de daratumumab, ciclofosfamida, talidomida y dexametasona también obtiene buenos resultados en pacientes elegibles para TCPH. En un estudio de fase II, en el que el criterio de valoración principal fue el porcentaje de pacientes que lograron al menos una respuesta parcial muy buena tras el segundo ciclo de consolidación, y un criterio de valoración secundario clave fue la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta parcial muy buena o mejor fue del 75% (IC95%: 68.3-98.7); la mediana de duración de la respuesta no se alcanzó y la duración de la respuesta varió entre 9.5 y 41.9 meses. La tasa estimada de supervivencia libre de progresión a los 36 meses fue del 65% y la tasa de supervivencia global a los 48 meses fue del 70%.[46]

En el estudio OPTIMUM, un ensayo clínico de fase II efectuado en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico de ultra alto riesgo, que tuvo como objetivo primario la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 18 meses, el esquema daratumumab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona más ciclofosfamida seguido de trasplante, consolidación y mantenimiento, demostró una mayor supervivencia libre de progresión que los comparadores históricos del Myeloma XI trial. A los 18 meses, 84 (81.7%) pacientes del grupo D-VRdC estaban vivos y libres de progresión, frente a 77 (65.9%) en el comparador MyeXI, por lo que hubo una probabilidad del 99.5% de que la SLP a los 18 meses fuera superior en los pacientes tratados con OPTIMUM en comparación con los tratados con MyeXI, de acuerdo con el análisis bayesiano. En el seguimiento a 30 meses, la supervivencia libre de progresión fue del 77% (IC95%: 68.8-85.1) para OPTIMUM y del 39.8% (IC95%: 30.7-48.9) para MyeXI, mientras que la supervivencia global fue del 83.5% (IC95%: 76.4-90.7) y del 73.5% (IC95%: 65.5-81.5), respectivamente.[47]

A pesar de los buenos resultados obtenidos con las terapias cuádruples, el acceso puede ser limitado y se dispone de evidencia de la eficacia de las terapias triples.

El Intergroupe Francophone du Myélome realizó un ensayo aleatorizado para comparar el régimen bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) frente al de bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd) como inducción, seguido de dosis altas de melfalán y TCPH en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico. Tras cuatro ciclos, según el análisis por intención de tratar, el 66.3% de los pacientes del grupo VTd alcanzaron al menos una respuesta parcial muy buena (criterio de valoración principal), frente al 56.2% en el grupo de VCd (p = 0.05). Además, la tasa de respuesta global fue significativamente mayor en el grupo de VTd (92.3 *vs* 83.4% en el grupo de VCd; p = 0.01).[48]

Asimismo, el estudio DETERMINATION, un ensayo clínico aleatorizado de fase III que comparó el esquema de bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) con o sin TCPH, y lenalidomida de mantenimiento hasta la progresión, demostró una reducción del riesgo de progresión en el grupo con TCPH, comparado con VRd sin TCPH y con mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión. El riesgo de recaída fue un 53% mayor en el grupo de VRd que en el grupo de TCPH (HR: 1.53; IC95%: 1.23-1.91; p < 0.001); la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 46.2 y 67.5 meses, respectivamente.[49]

En el estudio FORTE, un ensayo clínico aleatorizado de fase II, se evaluaron la eficacia y la seguridad de diferentes enfoques de inducción y consolidación basados en carfilzomib con o sin trasplante y de tratamiento de mantenimiento con carfilzomib más lenalidomida frente a lenalidomida sola en el mieloma múltiple de reciente diagnóstico. Los criterios de valoración principales fueron la proporción de pacientes con al menos una respuesta parcial muy buena después de la inducción con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) frente a carfilzomib, ciclofosfamida y dexametasona (KCd), y la supervivencia libre de progresión con carfilzomib más lenalidomida frente a lenalidomida sola como tratamiento de mantenimiento, ambos evaluados en la población por intención de tratar. El estudio encontró que la inducción con KRd resultó en una mayor proporción de pacientes con al menos una respuesta parcial muy buena en comparación con KCd (OR: 2.14; IC95%: 1.44-3.19; p = 0.0002), y el mantenimiento con carfilzomib más lenalidomida prolongó la supervivencia libre de progresión a tres años en comparación con el mantenimiento con lenalidomida (75% [IC95%: 68-82] con KRd *vs* 65% [IC95%:58-72] con lenalidomida sola [HR: 0.64; IC95%: 0.44-0.94; p = 0.023]).

En un análisis posterior preespecificado del ensayo FORTE, el esquema carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) en pacientes aptos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas demostró una supervivencia libre de progresión mayor que la observada con 22 ciclos de KRd sin trasplante, con tasas similares de supervivencia libre de progresión y de negatividad sostenida de la enfermedad residual medible durante un año, en pacientes con mieloma múltiple de riesgo estándar o de riesgo alto tratados con KRd. La mediana de seguimiento desde la primera aleatorización fue de 51 meses (rango intercuartílico [RIC]: 46-56 meses). La supervivencia libre de progresión a 4 años fue del 71% (IC95%: 64-78) en los pacientes sin anormalidades citogenéticas de riesgo alto (HRCA), del 60% (IC95%: 52-69) en los pacientes con una HRCA y del 39% (IC95%: 30-50) en los pacientes con dos o más HRCA. En comparación con los pacientes sin HRCA, el riesgo de progresión o muerte fue similar en los pacientes con una HRCA (HR: 1.33; IC95%: 0.90-1.97; p = 0.15) y mayor en aquellos con dos o más HRCA (HR: 2.56; IC95%: 1.74-3.75; p < 0.0001) en los grupos de inducción-intensificación-consolidación. Las tasas de negatividad de la enfermedad residual medible sostenida durante un año fueron similares en los pacientes sin HRCA (53 de 153 [35%]) y con una HRCA (57 de 138 [41%]), y más bajas en los pacientes con dos o más HRCA (25 de 105 [24%]).[50]

La duración media de la segunda aleatorización fue de 37 meses. La supervivencia libre de progresión a tres años desde la segunda aleatorización fue del 80% (IC95%: 74-88) en los pacientes sin HRCA, del 68% (IC95%: 59-78) en sujetos con una HRCA y del 53% (IC95%: 42-67) en los que tenían dos o más HRCA. El riesgo de progresión o muerte fue mayor en los pacientes con una HRCA (HR: 1.68; IC95%: 1.01-2.80; p = 0.048) y con dos o más HRCA (HR: 2.74; IC95%: 1.60-4.69; p = 0.0003) que en pacientes sin HRCA.[50]

En la actualidad el tratamiento inicial para los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico elegibles para trasplante abarca desde la terapia de inducción hasta el trasplante y el mantenimiento, sin considerar la repercusión que la respuesta obtenida en cada fase del tratamiento tiene en el pronóstico individual del paciente, incluido el estado de enfermedad residual medible, uno de los factores de pronóstico más importantes en el mieloma múltiple.[51] Sin embargo, el estudio MIDAS, un ensayo clínico aleatorizado de fase III, demostró recientemente que el uso de la enfermedad residual medible, evaluada mediante secuenciación de nueva generación con una sensibilidad de 10^{-5}, es factible

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

en la gran mayoría de los pacientes para guiar una terapia posterior tras la fase de inducción (como la intensificación o la reducción de la fase de consolidación).

El estudio evaluó una estrategia de consolidación y mantenimiento, guiada por la enfermedad residual medible, tras la inducción con isatuximab, carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (Isa-KRd). El criterio de valoración principal fue un estado de enfermedad residual medible negativa con una sensibilidad de 10^{-6} antes de la terapia de mantenimiento. De los 485 pacientes que fueron negativos a la enfermedad residual medible con una sensibilidad de 10^{-5} después de la inducción, el 86% alcanzó un estado de enfermedad residual medible negativa previo al mantenimiento con una sensibilidad de 10^{-6} en el grupo de TCPH y el 84% en el grupo Isa-KRd (riesgo relativo [RR] ajustado: 1.02; IC95%: 0.95-1.10; p = 0.64).[52]

La estrategia de trasplante autólogo (único TCPH) debería recomendarse sistemáticamente frente al TCPH en tándem porque en este grupo de pacientes no se observó un beneficio superior con TCPH en tándem para alcanzar la negatividad de la enfermedad residual medible a 10^{-6} antes de la terapia de mantenimiento.[52]

De los 233 pacientes que tenían enfermedad residual medible positiva con una sensibilidad de 10^{-5} después de la inducción, alcanzaron un estado de enfermedad residual medible negativa previo al mantenimiento con una sensibilidad de 10^{-6} el 32% en el grupo TCPH en tándem y el 40% en el grupo de TCPH único (RR ajustado: 0.82; IC95%: 0.58-1.15; p = 0.31). El 15% de los pacientes en el grupo de TCPH en tándem no recibieron un segundo TCPH.[52]

Los pacientes con alto riesgo citogenético también se benefician del TCPH. En el estudio MIDAS se observó la misma tasa de enfermedad residual medible en pacientes con o sin trasplante; sin embargo, se requiere mayor seguimiento para determinar si se traduce en beneficio en la supervivencia global.[30]

La evaluación de la enfermedad residual medible posterior al trasplante debe hacerse mediante técnicas de alta sensibilidad, como la citometría de flujo de nueva generación o la secuenciación de nueva generación.

Respecto de la vía de administración del bortezomib, el estudio de fase III MMY-3021 demostró no inferioridad de la vía subcutánea frente a la intravenosa en términos de tasa de respuesta global, con menor incidencia de neuropatía periférica.[53]

Recomendaciones

- En los pacientes aptos a trasplante, el esquema bortezomib, talidomida y dexametasona debe preferirse sobre el bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona como terapia de inducción basada en terapia triple, debido a que demostró una mayor tasa de respuesta parcial muy buena (100% de consenso).
- El bortezomib subcutáneo en pacientes con mieloma múltiple demostró no ser inferior al intravenoso y reducir la incidencia de eventos adversos (100% de consenso).
- El uso de terapia cuádruple demostró superioridad respecto del uso de terapia triple en el tratamiento de inducción de pacientes aptos a trasplante, y debe priorizarse su uso siempre que esté disponible (100% de consenso).

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal es uno de los eventos definitorios del mieloma múltiple y afecta, incluso, al 50% de los pacientes al momento del diagnóstico. El IMWG define la insuficiencia

renal en el mieloma múltiple como concentraciones de creatinina sérica mayores de 2 mg/dL (> 177 µmol/L) o reducción del aclaramiento de creatinina menor de 40 mL/min, atribuible al trastorno subyacente de las células plasmáticas. En los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, la insuficiencia renal aumenta el riesgo relativo de progresión o muerte. Un análisis basado en datos del Registro Connect® mieloma múltiple, un gran estudio de cohorte observacional, prospectivo y multicéntrico, investigó el efecto de la inducción con lenalidomida, bortezomib y dexametasona en la función renal según el estado del trasplante. Se encontró que, practicado el trasplante a los 3, 6 y 12 meses posteriores al inicio del tratamiento, de los pacientes con insuficiencia renal moderada basal, el 63.6, 51.5 y 45.4%, respectivamente, mostraron una mejoría de la función renal, mientras que en el grupo sin trasplante mostraron alivio de la insuficiencia renal el 41.5, 39.6 y 28.3%, respectivamente.

De los pacientes con insuficiencia renal grave al inicio, el 54.5, el 63.6 y el 54.5% mostraron mejoría de la función renal en el grupo que recibió trasplante, frente al 44, 48 y 36% en el grupo sin trasplante, a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. En los pacientes con trasplante, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 49.4 meses en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal mayor de 60 mL/min y de 47.6 meses en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal ≤ 60 mL/min. En los que no recibieron trasplante, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 35.7 y de 29.1 meses, respectivamente. Estos resultados proporcionan evidencia del mundo real de que los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico e insuficiencia renal que reciben lenalidomida, bortezomib y dexametasona en primera línea durante tres o más ciclos pueden tener una función renal mejorada independientemente del estado del trasplante, y la función renal ya no afecta la evolución de la enfermedad a largo plazo.[54]

La meta de tratamiento en los pacientes con mieloma múltiple e insuficiencia renal es una disminución de más del 50% de las cadenas ligeras libres afectadas y una medición de cadenas ligeras libres afectadas al final del primer ciclo menor de 50 mg/dL.[55]

Los regímenes basados en bortezomib son la piedra angular del tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple e insuficiencia renal al momento del diagnóstico. El objetivo principal del tratamiento de estos pacientes es revertir la insuficiencia renal, que se asocia con mejores resultados. El estudio MYRE, un ensayo clínico aleatorizado que comparó bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona frente a bortezomib y dexametasona (Vd), cuyo objetivo primario fue la respuesta renal en pacientes con mieloma múltiple e insuficiencia renal, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.[56]

El esquema bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona es una opción de tratamiento en los pacientes con mieloma múltiple e insuficiencia renal con o sin requerimiento de diálisis.[8] Si se comprueba mejoría de la respuesta de la función renal, puede considerarse el cambio de ciclofosfamida a lenalidomida.[8]

Los regímenes basados en daratumumab se consideran seguros y eficaces en pacientes con mieloma múltiple e insuficiencia renal.[8] En escenarios sin acceso a daratumumab, la combinación bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona puede ser útil en casos de lesión renal.

En un estudio retrospectivo, la administración de daratumumab en el tratamiento del mieloma múltiple de reciente diagnóstico en pacientes con insuficiencia renal alcanzó una reducción de cadenas ligeras libres mayor del 50% en el 100% de los pacientes en el primer ciclo, con una mediana de tiempo hasta la reducción de

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

tres días. El 88% de los pacientes tuvieron una medición de cadenas ligeras libres implicadas menor de 500 mg/L después del primer ciclo, con una mediana de 14.5 días para alcanzar esta disminución.[57]

Cuando se administren lenalidomida y otros fármacos con metabolismo o eliminación renal, es necesario ajustar las dosis según la tasa de filtración glomerular.[8]

Debe evaluarse la respuesta renal según los criterios establecidos por el IMWG, como se describe en el **Cuadro 6**

Recomendaciones

- Los pacientes con mieloma múltiple y disfunción renal deben recibir tratamiento inicial con esquemas que incluyan bortezomib, por su rápida acción y eficacia renal y, si es posible, incorporar daratumumab en la combinación de tratamiento (100% de consenso).
- Es necesario ajustar la dosis de lenalidomida y de otros fármacos con metabolismo o eliminación renal según la tasa de filtración glomerular (100% de consenso).

Fragilidad y pacientes no aptos a trasplante

El término fragilidad se refiere a un deterioro de la función fisiológica que genera dependencia, vulnerabilidad ante factores estresantes y un alto riesgo de padecer problemas de salud (como trastornos metabólicos, infecciones o cáncer), lo que se traduce en un aumento de la morbilidad y la mortalidad.[1]

Pueden identificarse diferentes subgrupos de pacientes según características específicas: estado funcional, cognición, factores socioeconómicos, estado nutricional, independencia en las actividades diarias y condición física. Por ello, se requiere una evaluación geriátrica integral y dinámica para establecer correctamente la atención y tratamiento personalizados, así como para predecir la tolerabilidad y los resultados adversos.[58] La mejoría o el deterioro del estado de fragilidad pueden modificar la conducta terapéutica.[59,60]

Se han propuesto diversos sistemas de puntuación de la fragilidad (**Cuadro 7**). Entre ellos, el *IMWG Frailty Score* (IMWG FS), desarrollado como un sistema de puntuación clínica para la evaluación geriátrica adaptado al mieloma múltiple, que incluye no solo evaluaciones funcionales sino también clínicas, y se considera el patrón de referencia en este campo. El IMWG FS clasifica a los pacientes en tres categorías según su fragilidad. Una puntuación IMWG FS alta (2 o más) puede predecir una mala tolerabilidad del tratamiento, una respuesta inferior y malos resultados de supervivencia y calidad de vida, no solo en ensayos clínicos, sino también en poblaciones del mundo real.[1] Otra escala es el *Myeloma Frailty Index* (MFI), que se basa en la edad, el índice de comorbilidad de Charlson

Cuadro 6. Criterios para la definición de respuesta renal en la terapia del mieloma múltiple

Respuesta renal	Tasa de filtración glomerular estimada basal (mU min/1.73 m²)	Mejor respuesta de aclaramiento de creatinina
Completa	< 50	≥ 60 mL/min
Parcial	< 15	30-59 mL/min
Menor	< 15 15-29	15-20 mL/min 30-59 mL/min

Adaptado de la referencia 8.

Cuadro 7. Escalas de fragilidad

	IMWG	*Revised Myeloma Comorbidity Index*	*UK Myeloma Research Alliance Myeloma Risk Profile*	*Mayo Risk Score*	Fragilidad simplificada *Intergroupe Francophone du Myélome*
Cantidad de pacientes	849	No reportado	2372	351	1618
Pacientes frágiles (%)	30	No reportado	35	21	49
Supervivencia global en pacientes frágiles	57% a 3 años	No reportado	Mediana de supervivencia global 20-25 meses	Mediana de supervivencia global 28 meses	Mediana de supervivencia global 42 meses
Cantidad de categorías de riesgo	3	3	3	4	2
Parámetros	Edad, *Charlson Comorbidity Index*, actividades de la vida diaria, actividades instrumentales de la vida diaria	Tasa de filtración glomerular estimada, pruebas de función pulmonar, fragilidad, edad, citogenética, plasmocitoma solitario	Edad, *Revised International Staging System*, proteína C reactiva, plasmocitoma solitario	Edad, fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral, *Eastern Cooperative Oncology Group*	Edad, *Charlson Comorbidity Index*, *Eastern Cooperative Oncology Group*
Población	Ensayos clínicos	Ensayos clínicos, datos del mundo real	Ensayos clínicos	Datos del mundo real	Ensayos clínicos

y la clasificación ECOG. La fragilidad debe valorarse de manera periódica en el transcurso del tratamiento, preferiblemente con la misma herramienta que se utilizó al inicio.[61,62]

El objetivo del tratamiento personalizado en los pacientes mayores debe ser proporcionar una terapia que prolongue eficazmente la supervivencia sin afectar la calidad de vida.[58] La atención multidisciplinaria mejora el apego, la tolerabilidad y los resultados clínicos en los pacientes frágiles con mieloma múltiple.[63,64] El inicio temprano de los mejores cuidados paliativos y de soporte mejora la calidad de vida en los pacientes frágiles.[65,66]

En los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico no aptos a trasplante y en sujetos sin intención inmediata de TCPH, una de las opciones de tratamiento es daratumumab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd). En el ensayo de fase III CEPHEUS, cuyo objetivo primario era la tasa de enfermedad residual medible (ERM) negativa, la adición de daratumumab al régimen bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) mejoró las tasas de negatividad de la ERM en comparación con VRd en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico no elegibles para trasplante y en quienes se había pospuesto el TCPH, con una ERM del 60.9% frente al 39.4% a los 58 meses (OR: 2.37; IC95%: 1.58-3.55; $p < 0.0001$).[67] En este estudio, los principales criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de respuesta completa o mejor (≥ respuesta completa), la supervivencia libre de progresión y la tasa sostenida de negatividad de ERM a 10^{-5}. Las tasas de ≥ respuesta completa (81.2 *vs* 61.6%; $p < 0.0001$) y de negatividad

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

sostenida de la ERM (12 meses o más; 48.7 *vs* 26.3%; p < 0.0001) fueron significativamente mayores con D-VRd que con VRd. El riesgo de progresión o muerte fue un 43% menor con D-VRd que con VRd (HR: 0.57; IC95%: 0.41-0.79; p = 0.0005).[67]

Otra opción equiparable es isatuximab, lenalidomida, bortezomib y dexametasona (Isa-VRd), que en el estudio aleatorizado de fase III IMROZ, cuyo criterio primario de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), demostró una SLP estimada a cinco años del 63.2% frente al 45.2% en el grupo VRd (HR: 0.60; IC98.5%: 0.41-0.88; p < 0.001). Los criterios de valoración secundarios clave incluyeron una respuesta completa o mejor y un estado de enfermedad residual medible negativo en pacientes con respuesta completa. El porcentaje de pacientes con ≥ respuesta completa fue significativamente mayor en el grupo de isatuximab, lenalidomida, bortezomib y dexametasona que en el VRd (74.7 *vs* 64.1%; p = 0.01), al igual que el porcentaje de pacientes con estado enfermedad residual medible negativo y respuesta completa (55.5 *vs* 40.9%; p = 0.003).[68]

La adición de daratumumab a bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) también ha demostrado mejorar significativamente los resultados en el análisis final del estudio de fase III ALCYONE, en el que se aleatorizó a los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico para recibir daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona o Mp. El criterio primario de valoración fue la supervivencia libre de progresión, y la supervivencia global fue uno de los criterios de valoración secundarios. Con una mediana de seguimiento de 86.7 meses, la supervivencia global fue de 83 meses (IC95%: 72.5-NE) con daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona frente a 53.6 meses (IC95%: 46.3-60.9) con VMp (HR: 0.65; IC95%: 0.53-0.80; p < 0.0001).[69]

Otra opción que ha demostrado eficacia y seguridad en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico no aptos a trasplante es daratumumab, lenalidomida y dexametasona (D-Rd), con beneficio en pacientes frágiles y no frágiles. En el subanálisis aleatorizado de fase III MAIA, tras una mediana de seguimiento de 36.4 meses, los pacientes no frágiles mostraron una supervivencia libre de progresión (SLP) mayor que los pacientes frágiles; no obstante, el beneficio en la SLP del régimen D-Rd frente a lenalidomida y dexametasona se mantuvo en todos los subgrupos (no frágiles, mediana no alcanzada *vs* 41.7 meses, HR: 0.48, [IC95%: 0.34-0.68], p < 0.0001; frágiles: mediana no alcanzada *vs* 30.4 meses, HR: 0.62, [IC95%: 0.45-0.85], p = 0.003). Se observaron mayores tasas de respuesta completa o superior y de negatividad de la enfermedad residual medible (10^{-5}) con el régimen D-Rd en todos los subgrupos.[70]

Cuando no exista acceso a terapias con anti-CD38, un esquema que demostró obtener mejoras significativas es bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd). En el estudio SWOG S0777, un ensayo de fase III, aleatorizado y abierto, los pacientes se asignaron aleatoriamente (1:1) a recibir un tratamiento inicial con VRd o con solo lenalidomida y dexametasona. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP). En el análisis actualizado, con una mediana de seguimiento de 84 meses, la mediana de SLP fue de 41 meses para VRd y de 29 meses para lenalidomida y dexametasona (HR estratificado: 0.742; IC96%: 0.594-0.928; p = 0.003). La mediana de supervivencia global para VRd aún no se alcanzó, fue de 69 meses para lenalidomida y dexametasona (HR estratificado: 0.709; IC96%: 0.543-0.926; p = 0.0114). La SLP y la supervivencia global mejoraron con VRd frente a lenalidomida y dexametasona, ajustando por edad (p = 0.013 para SLP y p = 0.033 para supervivencia global).[71]

Otro esquema que ha demostrado ser muy efectivo es el de dosis modificada de VRd (VRd-lite). Un estudio de fase II evaluó este régimen

en pacientes no elegibles para trasplante, con el objetivo primario de evaluar la tasa de respuesta global y los objetivos secundarios de seguridad, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. La tasa de respuesta global fue del 86% y el 66% de los pacientes lograron una respuesta parcial muy buena o mejor. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 35.1 meses (IC95%: 30.9-∞) y la mediana de supervivencia global no se alcanzó tras una mediana de seguimiento de 30 meses.[72]

Otra alternativa es lenalidomida y dexametasona a dosis bajas. El análisis final del ensayo de fase III FIRST examinó los resultados de supervivencia en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico no elegibles para trasplante tratados con lenalidomida y dexametasona a dosis baja hasta la progresión de la enfermedad (lenalidomida y dexametasona continuas), lenalidomida y dexametasona durante 72 semanas (18 ciclos [Rd18]) o melfalán, prednisona y talidomida (MPT) durante 72 semanas. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión, y la supervivencia global fue un criterio de valoración secundario clave. Con una mediana de seguimiento de 67 meses, la supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor con lenalidomida y dexametasona continuas en comparación con MPT (HR: 0.69; IC95%: 0.59-0.79; $p < 0.00001$) y se prolongó de forma similar en comparación con Rd18. La mediana de supervivencia global fue 10 meses mayor con lenalidomida y dexametasona continuas que con MPT (59.1 *vs* 49.1 meses; HR: 0.78; IC95%: 0.67-0.92; $p = 0.0023$) y similar con Rd18 (62.3 meses). En los pacientes que lograron respuesta completa o parcial muy buena, la mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento fue aproximadamente 30 meses mayor con lenalidomida y dexametasona que con Rd18 (69.5 *vs* 39.9 meses).[73]

El esquema carfilzomib, ciclofosfamida y dexametasona es una opción para pacientes con insuficiencia renal, pero no la mejor, según las recomendaciones del IMWG.[8]

Por tanto, en el contexto nacional, en casos sin acceso a anti-CD38 podría considerarse bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) y VRd-lite como esquemas de tratamiento en estas circunstancias.[74] Debe considerarse una estrategia de reducción de dosis de dexametasona en pacientes con IMWG FS ≥ 2. En el ensayo de fase III IFM 2017_03 los pacientes de 65 años o más con mieloma múltiple de reciente diagnóstico se distribuyeron al azar para recibir daratumumab, lenalidomida y dexametasona (con reducción de dosis y posterior suspensión de dexametasona) o lenalidomida y dexametasona. Con una mediana de edad de 81 años, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 53.4 meses (IC95%: 35.3-NA) en el grupo de dosis reducidas de dexametasona frente a 25 meses (IC95%: 16.5-39.9) en el grupo control, con una reducción del riesgo de progresión del 49% a favor del grupo de daratumumab, lenalidomida y dexametasona (HR: 0.51; IC95%: 0.37-0.7; $p < 0.0001$). Así, hasta el momento, los resultados indican que en los pacientes frágiles con mieloma múltiple de reciente diagnóstico la interrupción temprana de la dexametasona (después de dos ciclos) en el contexto del tratamiento con daratumumab y lenalidomida se asocia con respuestas efectivas y duraderas, con un perfil de seguridad tratable.[75]

Recomendaciones

- En los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico sin intención inmediata de trasplante, el esquema cuádruple debe considerarse el tratamiento de elección en pacientes seleccionados con buen estado funcional (*fit*) (100% de consenso).
- El esquema daratumumab, lenalidomida y dexametasona es una opción de tratamiento adecuada cuando esté disponible (100% de consenso).

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

- En los pacientes frágiles no elegibles para trasplante con el esquema de daratumumab y lenalidomida, puede considerarse omitir la dexametasona tras el segundo ciclo (100% de consenso).

Mantenimiento posterior al trasplante

A pesar de los avances en el tratamiento del mieloma múltiple, la mayoría de los pacientes recaen. La terapia de mantenimiento se ha convertido en el tratamiento estándar tras el TCPH porque se ha demostrado que prolonga la respuesta al tratamiento y, en algunos pacientes, la intensifica. Actualmente, la lenalidomida es uno de los estándares de terapia de mantenimiento posterior al TCPH.[3,76]

En un metanálisis que incluyó 1208 pacientes que recibieron lenalidomida o placebo como mantenimiento, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 52.8 meses en el grupo de lenalidomida y de 23.5 meses en el grupo de placebo u observación (HR: 0.48; IC95%: 0.41-0.55). Tras una mediana de seguimiento de 79.5 meses para todos los pacientes supervivientes, no se alcanzó la mediana de supervivencia global en el grupo de mantenimiento con lenalidomida, mientras que fue de 86.0 meses en el grupo de placebo u observación (HR: 0.75; IC95%: 0.63-0.90; p = 0.001), con una reducción del 25% del riesgo de muerte en el grupo de lenalidomida.[77]

Para pacientes de riesgo alto o con intolerancia a lenalidomida, el bortezomib a dosis de 1.3 mg/m² por vía subcutánea cada dos semanas, en monoterapia o en combinación con lenalidomida, representa una estrategia para maximizar la supervivencia libre de progresión.

El estudio HOVON-65/GMMG-HD4 comparó vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD) como terapia de inducción frente a bortezomib, doxorubicina y dexametasona (PAD), seguido por altas dosis de melfalán y trasplante autólogo. El mantenimiento consistió en talidomida 50 mg (VAD) una vez al día o bortezomib 1.3 mg/m² (PAD) una vez cada dos semanas durante dos años. El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión ajustada al estadio ISS. La respuesta completa, incluida la casi respuesta completa, fue superior tras la inducción con PAD (15 *vs* 31%; p = 0.001) y durante el mantenimiento con bortezomib (34 *vs* 49%; p = 0.001). Luego de una mediana de seguimiento de 41 meses, la supervivencia libre de progresión fue superior en el grupo de PAD (mediana de 28 meses frente a 35 meses; HR: 0.75; IC95%: 0.62-0.90; p = 0.002). En el análisis multivariado, la supervivencia global fue mejor en el grupo de PAD (HR: 0.77; IC95%: 0.60-1.00; p = 0.049).[78]

Tras una mediana de seguimiento de 96 meses, la supervivencia libre de progresión (censurada en el momento del trasplante autólogo) se mantuvo significativamente prolongada en el grupo de bortezomib, doxorubicina y dexametasona frente al grupo de vincristina, doxorubicina y dexametasona (HR: 0.76; IC95%: 0.65-0.89; p = 0.001). La supervivencia global fue similar en ambos grupos (HR: 0.89; IC95%: 0.74-1.08; p = 0.24). El estudio concluyó que había un beneficio en cuanto a la supervivencia con la inducción-mantenimiento con bortezomib en comparación con los agentes citotóxicos clásicos, y el mantenimiento con talidomida se mantiene sin mayor riesgo de segundas neoplasias malignas.[79]

Otra estrategia de mantenimiento es el ixazomib, cuya efectividad en monoterapia se demostró en el estudio TOURMALINEMM3, un ensayo clínico de fase III, aleatorizado y controlado con placebo, cuyo criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión, evaluada mediante análisis por intención de tratar. Con una mediana de seguimiento de 31 meses, se observó una reducción del 28% en el riesgo de progresión o muerte con ixazomib frente a

placebo (mediana de supervivencia libre de progresión 26.5 meses [IC95%: 23.7-33.8] *vs* 21.3 meses [IC95%: 18.0-24.7]; HR: 0.72; IC95%: 0.58-0.89; p = 0.0023).[80]

En relación con el mantenimiento doble con ixazomib y lenalidomida, se dispone de los resultados de dos estudios. Uno es un metanálisis en red de ensayos clínicos aleatorizados que compararon estos agentes frente a placebo en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico. Se utilizó un modelo bayesiano para evaluar los efectos relativos de los tratamientos competitivos sobre la supervivencia libre de progresión (SLP) y la global en nueve estudios que incluyeron pacientes elegibles y no elegibles para trasplante. La lenalidomida y el daratumumab, pero no el ixazomib, se asociaron con una mejoría de la SLP en comparación con placebo en los pacientes elegibles para trasplante (lenalidomida, HR: 0.46, intervalo de credibilidad del 95% [ICr95%]: 0.36-0.56; daratumumab, HR: 0.49; ICr95%: 0.32-0.76; ixazomib, HR: 0.72; ICr95%: 0.46-1.12) y en los no elegibles (lenalidomida, HR: 0.46; ICr95%: 0.29-0.75; ixazomib, HR: 0.69; ICr95%: 0.43-1.18). El beneficio en la supervivencia libre de progresión para daratumumab estuvo presente independientemente de si se recibió terapia de inducción basada en daratumumab.[81]

El otro es un estudio prospectivo de fase II en pacientes elegibles para trasplante, que recibieron cuatro ciclos de inducción con ixazomib-lenalidomida-dexametasona (IRd) más TCPH seguido de consolidación con IRd y terapia de mantenimiento basada en el riesgo citogenético con lenalidomida e ixazomib para pacientes con alto riesgo y lenalidomida (R) sola para pacientes sin alto riesgo. El criterio principal de valoración del estudio fue la enfermedad residual medible (ERM) indetectable con una sensibilidad menor de 10^{-5} mediante citometría de flujo en cualquier momento, y otros criterios de valoración fueron la supervivencia libre de progresión y la global. A los dos años de mantenimiento, el 66% de los pacientes del grupo de alto riesgo y el 76% del grupo sin alto riesgo estaban libres de progresión (p = 0.395), y el 36% tenían respuesta completa o mejor, de los que el 42% mostraron una ERM indetectable a $< 10^{-5}$. En el 95% de los pacientes con ERM sostenida a menos de 10^{-5}, el 82% de los que tuvieron ERM positiva y el 61% de los sujetos con ERM positiva no mostraron progresión de la enfermedad a los dos años de mantenimiento (p < 0.001).[82]

También puede considerarse la administración de daratumumab como parte del mantenimiento tras el TCPH, en combinación con lenalidomida (R), en pacientes con inducción con terapia cuádruple con daratumumab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd), como demostró el estudio de fase III Perseus, para maximizar la supervivencia libre de progresión y lograr una remisión profunda y sostenida. En este estudio se asignó aleatoriamente a pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico elegibles para trasplante a recibir daratumumab subcutáneo combinado con terapia de inducción y consolidación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) y terapia de mantenimiento con R (grupo D-VRd), o terapia de inducción y consolidación con VRd y terapia de mantenimiento con R sola (grupo VRd). El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión, y los criterios de valoración secundarios clave fueron ≥ respuesta completa y enfermedad residual medible (ERM) negativa. Con una mediana de seguimiento de 47.5 meses, el riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte en el grupo D-VRd fue menor que en el grupo VRd. El porcentaje estimado de pacientes con supervivencia libre de progresión a los 48 meses fue del 84.3% en el grupo D-VRd y del 67.7% en el grupo VRd (HR: 0.42; IC95%: 0.30-0.59; p < 0.001). El porcentaje de pacientes con una ≥ respuesta completa fue mayor en el grupo D-VRd que en el grupo VRd (87.9 *vs* 70.1%; p < 0.001), al igual que el porcentaje de pacientes

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

con estado ERM negativo (75.2 *vs* 47.5%; p < 0.001).[36]

Una actualización de los datos de enfermedad residual medible (ERM) muestra que las tasas de negatividad de la ERM sostenida durante 12 meses o más fueron mayores en general con daratumumab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) [64.8%] que con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) [29.7%], y en todos los subgrupos clínicamente relevantes, incluido el de edad de 65 años o más y el de citogenética de alto riesgo. De igual manera, las tasas de negatividad de la ERM sostenida durante 24 meses o más fueron mayores con D-VRd (55.8%) que con VRd (22.6%). Los pacientes con negatividad de la ERM sostenida durante 12 meses o más, en comparación con los que no la mostraron, tuvieron mejores tasas de supervivencia libre de progresión a los 48 meses, independientemente del grupo de tratamiento.[83]

El beneficio del daratumumab también se observó en el estudio de fase III AURIGA, que comparó el mantenimiento con daratumumab y lenalidomida (D-R) o lenalidomida (R) sola en pacientes que habían tenido una respuesta muy buena o mejor y no habían recibido anti-CD38 como parte de la inducción. El criterio de valoración principal fue la tasa de conversión a enfermedad residual medible (ERM) negativa mediante secuenciación de nueva generación desde el inicio hasta los 12 meses posteriores al tratamiento de mantenimiento. La tasa de conversión a ERM negativa, con sensibilidad de 10^{-5} a los 12 meses desde el inicio del mantenimiento (objetivo principal), fue significativamente mayor con D-R que con R (50.5 *vs* 18.8%; OR: 4.51; IC95%: 2.37-8.57; p < 0.0001). La tasa de conversión a ERM negativa con sensibilidad de 10^{-6} también fue mayor con D-R (23.2 *vs* 5%; OR: 5.97; IC95%: 2.15-16.58; p = 0.0002).

Con una mediana de seguimiento de 32.3 meses, el grupo daratumumab y lenalidomida (D-R) alcanzó una mayor tasa global de conversión a enfermedad residual medible negativa con sensibilidad de 10^{-5} (D-R 60.6 *vs* R 27.7%; OR: 4.12; IC95%: 2.26-7.52; p < 0.0001) y una mayor tasa de ≥ respuesta completa (75.8 *vs* 61.4%; OR: 2.00; IC95%: 1.08-3.69; p = 0.0255). La supervivencia libre de progresión (SLP) fue superior en el grupo D-R que en el grupo R (HR: 0.53; IC95%: 0.29-0.97), y las tasas estimadas de SLP a 30 meses fueron del 82.7% para el grupo D-R y del 66.4% para el grupo R.[84]

En el estudio de fase III CASSIOPEIA, en el que los pacientes fueron aleatorizados en una primera fase para recibir daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona o bortezomib, talidomida y dexametasona en la inducción y la consolidación, los pacientes que continuaban en el estudio y que habían obtenido una respuesta parcial o mejor fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir daratumumab 16 mg/kg por vía intravenosa cada ocho semanas o a observación durante un máximo de dos años. Tras una mediana de seguimiento de 35.4 meses desde la segunda aleatorización, no se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo que recibió daratumumab (IC95%: NE-NE [no evaluable]), frente a 46.7 meses (40.0-NE) en el grupo de observación (HR: 0.53; IC95%: 0.42-0.68; p < 0.0001). Un análisis preespecificado de los resultados de supervivencia libre de progresión mostró una interacción significativa entre el tratamiento de mantenimiento y el de inducción y consolidación (p < 0.0001).[85]

En los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico que reciben inducción con daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona seguida de TCPH, el daratumumab puede considerarse una opción de mantenimiento, tal como demostró el seguimiento a largo plazo del estudio CASSIOPEIA, en el que se observó reducción del 51% del riesgo de progresión en comparación con el grupo sin mantenimiento. A los 70.6 meses de seguimien-

to, la supervivencia libre de progresión desde la segunda aleatorización fue significativamente más larga en el grupo de mantenimiento con daratumumab que en el grupo de observación sola (mediana no alcanzada [IC95%: 79.9-NE] frente a 45.8 meses [IC95%: 41.8-49.6]; HR: 0.49; IC95%: 0.40-0.59; p < 0.0001).[38]

El estudio ATLAS comparó la eficacia y la seguridad de la terapia de mantenimiento con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona frente a lenalidomida (R) sola en pacientes que recibieron TCPH. El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión. Con una mediana de seguimiento de 33.8 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 59.1 meses (IC95%: 54.8-NE) en el grupo de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona frente a 41.4 meses (IC95%: 33.2-65.4) en el grupo de R (HR: 0.51; IC95%: 0.31-0.86; p = 0.012).[86]

Hace poco se publicaron los datos actualizados con una media de seguimiento de 5.7 años. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 72.8 meses en el grupo de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona y de 37.3 meses en el grupo de R (HR: 0.46; IC95%: 0.30-0.70; p = 0.0002); las tasas de supervivencia libre de progresión a 4 años fueron de 67.5 y 36.8%, respectivamente (HR: 0.46; IC95%: 0.30-0.70; p = 0.0002).[87]

El beneficio de la supervivencia libre de progresión fue consistente en todos los subgrupos, incluidos aquellos con citogenética de alto riesgo (HR: 0.52; IC95%: 0.24-1.1) y con estado positivo para enfermedad residual medible en la fase de aleatorización (HR: 0.52; IC95%: 0.29-0.93). La tasa de supervivencia global a cuatro años también aumentó con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona frente a lenalidomida (R) [84.3 *vs* 79.2%; HR: 0.49; IC95%: 0.26-0.90; p = 0.02]. La profundidad de la respuesta mejoró en todas las categorías de respuesta; las tasas de enfermedad residual medible con una sensibilidad de $<10^{-5}$ y al menos una respuesta completa como mejor respuesta fueron del 74 y el 51% (OR: 2.7; IC95%: 1.5-5.1; p = 0.002), y la negatividad sostenida de enfermedad residual medible durante 12 meses fue del 48 y el 24% (OR: 2.9; IC95%: 1.5-5.5; p = 0.001) para carfilzomib, lenalidomida y dexametasona y R, respectivamente.[87]

Los estudios clínicos de mantenimiento en pacientes con mieloma múltiple se resumen en el **Cuadro 8**.

Recomendaciones

- El uso de lenalidomida de manera continua hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable es una opción de mantenimiento que reduce el riesgo de muerte en aproximadamente un 25% (100% de consenso).
- Puede considerarse la administración de daratumumab como parte del mantenimiento postrasplante, en combinación con lenalidomida (100% de consenso).

Mieloma múltiple resistente o recidivante

A pesar de los avances terapéuticos en el mieloma múltiple, hoy en día se reconoce que solo una proporción limitada de pacientes logra la denominada "cura funcional". En la mayoría de ellos, la enfermedad se manifiesta con evolución crónica y recurrencias, incluso en los expuestos a las nuevas terapias en primera línea. Lo anterior implica la necesidad de optimizar las combinaciones terapéuticas en la recaída para lograr respuestas más profundas. En un metanálisis se reportó que, en los pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante, la negatividad de la enfermedad residual medible se asoció con una disminución del riesgo de progresión de, incluso, el 66% (HR: 0.34; IC95%: 0.24-0.47; p < 0.001) y del riesgo de muerte de hasta el 72% (HR: 0.28; 0.18-0.45; p < 0.001).[88] Estos resultados

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

Cuadro 8. Estudios de mantenimiento en pacientes con mieloma múltiple

Estudio	Mantenimiento	Criterio de valoración principal	Seguimiento	Resultados
Metanálisis[77]	Lenalidomida *vs* placebo u observación	Supervivencia libre de progresión	79.5 meses	Mediana de supervivencia libre de progresión 52.8 *vs* 23.5 meses (HR: 0.48; IC95%: 0.41-0.55) Mediana de supervivencia global no alcanzada *vs* 86.0 meses (HR: 0.75; IC95%: 0.63-0.90; p = 0.001)
HOVON-65/ GMMG-HD4[78,79]	Talidomida (en inducción con vincristina, doxorubicina y dexametasona) *vs* bortezomib (en inducción con bortezomib, doxorubicina y dexametasona)	Supervivencia libre de progresión	41 meses 96 meses	28 *vs* 35 meses (HR: 0.75; IC95%: 0.62-0.90; p = 0.002) HR = 0.76; IC95%: 0.65-0.89; p = 0.001
TOURMALINE-MM3[80]	Ixazomib *vs* placebo	Supervivencia libre de progresión	31 meses	26.5 meses (IC95%: 23.7-33.8) *vs* 21.3 meses (IC95%: 18.0-24.7); HR: 0.72; IC95%: 0.58-0.89; p = 0.0023
Partanen[82]	Lenalidomida más ixazomib en pacientes de alto riesgo Lenalidomida en monoterapia en pacientes sin alto riesgo	Enfermedad residual medible indetectable	2 años	Enfermedad residual medible indetectable sostenida en 23% de pacientes de alto riesgo, 16% en pacientes sin alto riesgo (p = 0.573)
PERSEUS[36,83]	Daratumumab más bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) *vs* VRd	Supervivencia libre de progresión	47.5 meses	84.3 *vs* 67.7% (HR: 0.42; IC95%: 0.30- 0.59; p < 0.001)
AURIGA[84]	Daratumumab más lenalidomida *vs* lenalidomida sola	Enfermedad residual medible negativa (10^{-5})	12 meses 32 meses	50.5 *vs* 18.8% (OR: 4.51; IC95%: 2.37-8.57; p < 0.0001) 60.6 *vs* 27.7% (OR: 4.12; IC95%: 2.26-7.52; p < 0.0001)
CASSIOPEIA[85,38]	Daratumumab en monoterapia *vs* observación	Supervivencia libre de progresión desde segunda aleatorización	35.4 meses 70.6 meses	Mediana no alcanzada (IC95%: no estimable-no estimable) *vs* 46.7 meses (40.0-no estimable); HR: 0.53; IC95%: 0.42-0.68; p < 0.0001 Mediana no alcanzada (IC95%: 79.9-no estimable) *vs* 45.8 meses (IC95%: 41.8-49.6); HR: 0.49; IC95%: 0.40-0.59; p < 0.0001
ATLAS[86,87]	Carfilzomib, lenalidomida y dexametasona *vs* lenalidomida en monoterapia	Supervivencia libre de progresión	33.8 meses 5.7 años	59.1 meses (IC95%: 54.8-no estimable) *vs* 41.4 meses (IC95%: 33.2-65.4); HR: 0.51; IC95%: 0.31-0.86; p = 0.012

HR: cociente de riesgo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: (razón de momios).

hacen que deba plantearse la elección de un tratamiento de segunda línea eficaz, considerando la inclusión de un segundo TCPH en pacientes aptos, debido a que representa una opción atractiva para el mieloma múltiple resistente o recidivante en comparación con la quimioterapia sola, debido a su potencial para prolongar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, recomendado para pacientes que mostraron una remisión prolongada de 24-36 meses después del primer TCPH.[89] De la misma manera, debe priorizarse el trasplante autólogo en pacientes en primera recaída si no se hizo en el tratamiento inicial.

Estas recomendaciones se basan en los resultados de dos estudios de fase III que comunicaron mejor supervivencia libre de progresión y global en los pacientes en recaída que recibieron un segundo TCHP en comparación con los que no lo recibieron.[90,91]

Debido a la incorporación de los fármacos inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma y anti-CD38 en el tratamiento de primera línea y en el mantenimiento, al elegir el tratamiento debe determinarse si el paciente en recaída o resistente es sensible o resistente a uno, dos, tres o más fármacos.[92]

Los pacientes con mieloma múltiple en recaída que han recibido previamente un fármaco inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anti-CD38 se consideran triple clase expuestos,[93] mientras que los que han recibido previamente dos inhibidores del proteasoma, dos fármacos inmunomoduladores y al menos un anti-CD38 se consideran pentaexpuestos.[94]

Además de la exposición previa, en la elección del tratamiento son factores clave el tipo y la duración de la respuesta previa.[93] **Figura 2**

El tratamiento debe iniciarse desde la recaída bioquímica. La recaída en los primeros seis meses desde el último ciclo de tratamiento se considerará enfermedad resistente.[93]

El grupo de expertos llegó al consenso de que, según las indicaciones actualmente aprobadas en México para pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante, debe considerarse si el paciente cumple o no con el criterio de triple clase expuesto para elegir la mejor terapia disponible. Hay pacientes con terapia cuádruple en primera línea que muestran progresión y, desde la segunda línea, serán pacientes triple clase expuestos.[94]

Pacientes no triple clase expuestos

Los regímenes de tratamiento de segunda línea se seleccionan en función de la eficacia, la toxicidad y la resistencia a los regímenes administrados previamente, así como de la comorbilidad del paciente. Se han probado numerosos regímenes, que se describen a continuación.

El belantamab mafodotina es un anticuerpo conjugado de tipo IgG1 anti-BCMA (antígeno de maduración de células B) humanizado afucosilado, unido al agente disruptor de microtúbulos monometil auristatina F, que representa una estrategia de tratamiento de segunda línea en combinación con pomalidomida o bortezomib.

En el ensayo aleatorizado de fase III DREAMM-7 se compararon belantamab, bortezomib y dexametasona (Bela-Vd) frente a daratumumab, bortezomib y dexametasona (D-Vd). Después de una mediana de seguimiento de 28.2 meses, se observó una mejora de la supervivencia libre de progresión con Bela-VD de 36.6 meses (IC95%: 28.4-NA) frente a 13.4 meses (IC95%: 11.1-17.5) con D-Vd, con una reducción del 59% del riesgo de progresión a favor de Bela-VD (HR: 0.41; IC95%: 0.31-0.53; $p < 0.001$). La supervivencia global a los 18 meses fue del 84% en el grupo de belantamab, bortezomib y dexametasona y

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

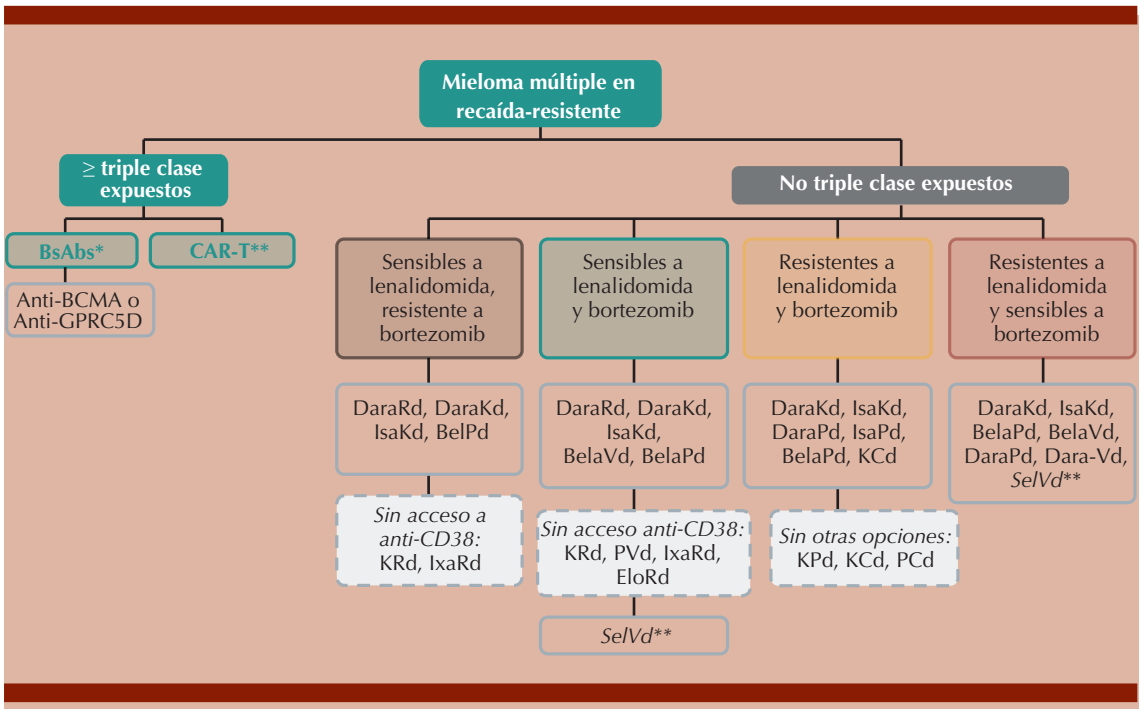


Figura 2. Algoritmo de tratamiento del mieloma múltiple en recaída-resistente.
* Disponibles en México.
** Cuando esté disponible.
Triple clase expuestos: exposición previa a 3 clases o más: fármaco inmunomodulador, inhibidor del proteasoma y anti-CD38.
Bela: belantamab mafodotina; bsAbs: anticuerpos biespecíficos; C: ciclofosfamida; CAR-T: terapia con células T con receptor de antígeno quimérico; D: daratumumab; d: dexametasona; Elo: elotuzumab; Isa: isatuximab; Ixa: ixazomib; K: carfilzomib; P: pomalidomida; R: lenalidomida; Sel: selinexor; V: bortezomib.

del 73% en el grupo D-Vd (HR: 0.58; IC95%: 0.43-0.79; p = 0.00023).[95]

De acuerdo con las combinaciones y los esquemas actuales de primera línea, se espera que muchos pacientes hayan recibido lenalidomida y que en la segunda línea sean resistentes a ésta. En el ensayo clínico de fase III DREAMM-8 se aleatorizaron pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante que habían recibido al menos una línea de tratamiento con lenalidomida; se combinó belantamab mafodotina con pomalidomida y dexametasona, frente a pomalidomida, bortezomib y dexametasona (P-Vd). Se observaron mejores resultados con belantamab, pomalidomida y dexametasona en términos de supervivencia libre de progresión. Después de una mediana de seguimiento de 21.8 meses, la supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue del 71% (IC95%: 63-78) con belantamab, pomalidomida y dexametasona en comparación con el 51% (IC95%: 42-60) con P-Vd, con una reducción del 48% del riesgo de progresión (HR: 0.52; IC95%: 0.37-0.73; p < 0.001). En los pacientes con enfermedad resistente a lenalidomida (78% de la cohorte), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 25 meses con belantamab, pomalidomida y dexametasona frente a 8.6 meses con P-Vd (HR: 0.31; IC95%: 0.19-0.48; p < 0.001).[96]

En los pacientes resistentes a lenalidomida, una opción de tratamiento es la terapia CAR-T *(chimeric antigen receptor T-cell),* que ha demostrado eficacia en el contexto de la primera recaída. En el ensayo CARTITUDE-4 se comparó ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), CAR-T anti-BCMA, frente al tratamiento elegido por el médico (tratamiento estándar) en pacientes resistentes a lenalidomida que habían recibido de una a tres líneas de tratamiento. El grupo de tratamiento estándar recibió la combinación de daratumumab, pomalidomida y dexametasona o pomalidomida, bortezomib y dexametasona. Tras una mediana de seguimiento de 15.9 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión no se alcanzó en el grupo de cilta-cel y fue de 11.8 meses en el grupo de tratamiento estándar (HR: 0.26; IC95%: 0.18-0.38; $p < 0.001$). La supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue del 75.9% (IC95%: 69.4-81.1) en el grupo cilta-cel y del 48.6% (IC95%: 41.5-55.3) en el grupo de tratamiento estándar. El 60.6% de los pacientes tratados con cilta-cel alcanzaron enfermedad residual medible negativa, frente al 15.6% de los que recibieron tratamiento estándar.[97]

La combinación de selinexor con bortezomib y dexametasona (Sel-Vd) también está aprobada para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante que han recibido de una a tres líneas de terapia previas, según los resultados del ensayo de fase III BOSTON. En este estudio, Sel-Vd demostró una supervivencia libre de progresión (SLP) prolongada en comparación con bortezomib y dexametasona (Vd), con una mediana de SLP de 13.93 (IC95%: 11.73-NE) frente a 9.46 meses (IC95%: 8.11-10.78) con Vd (HR: 0.70; IC95%: 0.53-0.93; $p = 0.0075$). Los pacientes con enfermedad resistente a lenalidomida tuvieron una supervivencia global más prolongada con Sel-Vd, de 26.7 meses, frente a 18.6 meses con Vd (HR: 0.53; IC95%: 0.30-0.95; $p = 0.015$).[98]

En los pacientes que han recibido inicialmente un régimen basado en bortezomib sin lenalidomida ni un anticuerpo anti-CD38, y que muestran enfermedad resistente al bortezomib, los regímenes de elección son daratumumab, lenalidomida y dexametasona, daratumumab, carfilzomib y dexametasona e isatuximab, carfilzomib y dexametasona; otros regímenes aprobados incluyen carfilzomib, lenalidomida y dexametasona, Ixa-Rd y elotuzumab (no disponible en México).[1]

La superioridad de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona se reportó en diversos ensayos clínicos. El estudio ASPIRE, un ensayo clínico aleatorizado de fase I/II, cuyo objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP), demostró una SLP superior en el grupo de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona frente a lenalidomida y dexametasona (26.3 *vs* 17.6 meses; HR: 0.69; $p = 0.0001$).[99] El ensayo clínico aleatorizado de fase III ARROW, cuyo objetivo principal fue comparar la SLP entre grupos en la población por intención de tratar, demostró que el tratamiento con carfilzomib (70 mg/m^2) y dexametasona una vez por semana mejoró la SLP en comparación con carfilzomib (27 mg/m^2) y dexametasona dos veces por semana. La mediana de SLP fue mayor en el grupo de administración semanal que en el grupo de administración dos veces por semana (11.2 meses [IC95%: 8.6-13.0] *vs* 7.6 meses [IC95%: 5.8-9.2]; HR: 0.69; IC95%: 0.54-0.83; $p = 0.0029$).[100] Asimismo, el estudio ARROW.2, un ensayo clínico aleatorizado de fase III, demostró la no inferioridad de carfilzomib (56 mg/m^2) más lenalidomida y dexametasona una vez por semana frente a carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (27 mg/m^2) dos veces por semana en la tasa de respuesta global, que fue del 82.5% (IC95%: 76.9-87.2) en el grupo de administración semanal frente al 86.3% (IC95%: 81.1-90.5) en el grupo de administración dos veces por semana (HR: 0.954; IC95%: 0.882-1.032).[101]

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

El estudio TOURMALINE-MM1, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo de fase III cuyo objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión, demostró que, en pacientes con mieloma múltiple en recaída no triple clase expuesto con al menos una línea de tratamiento, la combinación de ixazomib, lenalidomida y dexametasona logró una supervivencia libre de progresión de 20.6 meses, frente a 14.7 meses con lenalidomida y dexametasona (HR: 0.74; IC95%: 0.59-0.94; p = 0.01).[102]

El estudio aleatorizado de fase III ELOQUENT-2 comparó elotuzumab con lenalidomida y dexametasona (grupo ERd) frente a lenalidomida y dexametasona solas. El elotuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a la molécula de activación linfocítica de señalización F7 (SLAMF7), que muestra actividad sinérgica cuando se combina con lenalidomida y dexametasona. Los criterios de valoración coprincipales fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta global. En este estudio se observó que ERd mejoró la SLP frente a lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes con 1-3 líneas de terapia previas. Con una mediana de seguimiento de 24.5 meses, la SLP a los 12 meses en el grupo ERd fue del 68% (IC95%: 63-73), frente al 57% (IC95%: 51-62) en el grupo Rd, y a los 2 años se reportó una SLP del 41% (IC95%: 35-47) y el 27% (IC95%: 22-33), respectivamente. La mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo de elotuzumab fue de 19.4 meses, mientras que en el grupo control fue de 14.9 meses (HR en el grupo de ERd: 0.70; IC95%: 0.57-0.85; p < 0.001). La tasa de respuesta global en el grupo ERd fue del 79% (IC95%: 74-83), frente al 66% (IC95%: 60-71) en el grupo Rd (p < 0.001).[103] En el análisis final de este mismo estudio, ERd demostró una mejora estadísticamente significativa de 8.7 meses en la supervivencia global en comparación con Rd (mediana 48.3 *vs* 39.6 meses; HR: 0.82; IC95.4%: 0.68-1.00; p = 0.0408).[104]

El elotuzumab también se ha estudiado en combinación con bortezomib más dexametasona. En un estudio de fase II, abierto y de prueba de concepto, los pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante recibieron elotuzumab con bortezomib y dexametasona o bortezomib y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión, y los criterios de valoración secundarios y exploratorios incluyeron la tasa de respuesta global y la supervivencia global. El estudio demostró una mediana de supervivencia libre de progresión mayor con la adición de bortezomib (9.7 *vs* 6.9 meses), con una reducción del 28% del riesgo de progresión a favor de elotuzumab con bortezomib y dexametasona (HR: 0.72; IC 70%: 0.59-0.88; p = 0.09). La tasa de respuesta global fue del 66% en el grupo de elotuzumab con bortezomib y dexametasona frente al 63% en el grupo de bortezomib y dexametasona. En el análisis actualizado, la tasa de supervivencia libre de progresión a 2 años fue del 18% (IC95%: 10%-28%) con elotuzumab con bortezomib y dexametasona frente al 11% (IC95%: 5%-20%) con bortezomib y dexametasona. La tasa de respuesta global (respuesta parcial o mejor) fue del 66% (IC95%: 55-77) con elotuzumab con bortezomib y dexametasona frente al 63% (IC95%: 51-74) con bortezomib y dexametasona. Se observó una respuesta parcial muy buena, o mejor, en el 36% de los pacientes con elotuzumab con bortezomib y dexametasona frente al 27% con bortezomib y dexametasona. Los resultados iniciales de supervivencia global, basados en 40 fallecimientos, revelaron una tasa a 1 año del 85% (IC95%: 75-92) en el grupo elotuzumab con bortezomib y dexametasona frente al 74% (IC95%: 62-83) en el grupo de bortezomib y dexametasona (HR: 0.61; IC 70%: 0.43-0.85).[105]

Asimismo, el elotuzumab en combinación con pomalidomida y dexametasona ha mostrado buenos resultados. En el estudio de fase II ELO-

QUENT-3, los pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante que habían recibido al menos dos líneas de tratamiento previo, incluidos lenalidomida y un inhibidor del proteasoma, fueron asignados aleatoriamente a recibir Epd (grupo de elotuzumab) o pomalidomida y dexametasona (grupo de control). El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador. Tras un periodo de seguimiento de 9.1 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10.3 meses en el grupo de elotuzumab (IC95%: 5.6-NA) y de 4.7 meses en el grupo de control (IC95%: 2.8-7.2), con una disminución del riesgo de progresión o muerte del 46% (HR: 0.54; IC95%: 0.34-0.86; p = 0.008). La tasa de respuesta global fue del 53% en el grupo de elotuzumab, frente al 26% en el grupo de control (OR: 3.25; IC95%: 1.49-7.11).[106]

El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple resistente a lenalidomida y a daratumumab es muy complejo. En los ensayos de fase III CARTITUDE-4 y DREAMM-8 se incluyó a estos pacientes (menos del 25% de la población) y se demostró su eficacia en el tratamiento.[1]

En pacientes con t(11:14), el venetoclax, en combinación con bortezomib y dexametasona, ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con bortezomib y dexametasona, aunque se observó un incremento de la mortalidad por eventos adversos, principalmente infecciones. En un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, los pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante fueron asignados aleatoriamente (2:1) a recibir venetoclax (800 mg por vía oral al día) o placebo, junto con bortezomib (1.3 mg/m^2 por vía subcutánea o intravenosa) y dexametasona (20 mg por vía oral). El tratamiento se administró en ciclos de 21 días durante los primeros ocho ciclos y de 35 días a partir del noveno, hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de toxicidad inaceptable o la retirada del paciente. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar. Con un seguimiento medio de 18.7 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 22.4 meses (IC95%: 15.3-NE) con venetoclax frente a 11.5 meses (IC95%: 9.6-15.0) con placebo (HR: 0.63; IC95%: 0.44-0.90; p = 0.010).[107]

En el análisis final de la supervivencia global, tras una mediana de seguimiento de 45.6 meses no se alcanzó la mediana de supervivencia global en el grupo de venetoclax (NA; IC95%: 44.4-NE) ni en el grupo de placebo (NA; IC95%: 44.0-NE; HR: 1.19; IC95%: 0.80-1.77; p = 0.39). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 23.4 meses (IC95%: 16.2-26.4) con venetoclax frente a 11.4 meses (IC95%: 9.5-14.6) con placebo (HR: 0.58; IC95%: 0.43-0.78; p = 0.00026).[108]

En los pacientes con mieloma múltiple en recaída no triple clase expuesto, el uso de un anti-CD38 ha demostrado mejorar la supervivencia global. El estudio POLLUX es un ensayo clínico aleatorizado de fase III en el que se comparó daratumumab, lenalidomida y dexametasona (D-Rd) con lenalidomida y dexametasona (Rd). El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión. Después de 25.4 meses de seguimiento, D-Rd la prolongó en comparación con solo Rd (mediana no alcanzada frente a 17.5 meses; HR: 0.41; IC95%: 0.31-0.53; p < 0.0001).[109] En el último análisis, con una mediana de seguimiento de 79.7 meses (rango: 0.0-86.5), se observó un beneficio en la supervivencia global con D-Rd (HR: 0.73; IC95%: 0.58-0.91; p = 0.0044). La mediana de supervivencia global fue de 67.6 meses (IC95%: 53.1-80.5) para D-Rd y de 51.8 meses (IC95%: 44.0-60.0) para Rd.[110]

En el ensayo clínico de fase III CASTOR se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir bortezomib (1.3 mg/m^2) y dexametasona (20 mg) solos (grupo control) o en combinación con

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

daratumumab (16 mg/m^2) [grupo de daratumumab]. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP). La adición de daratumumab también obtuvo una mejor SLP en comparación con bortezomib y dexametasona solos en pacientes no triple clase expuesto que habían recibido al menos una línea de tratamiento. Tras una mediana de seguimiento de 19.4 meses (límites: 0-27.7), la combinación daratumumab, bortezomib y dexametasona prolongó la supervivencia libre de progresión (mediana 16.7 *vs* 7.1 meses; HR: 0.31; IC95%: 0.24-0.39; p < 0.0001) y mejoró la tasa de respuesta global (83.8% *vs* 63.2%; p < 0.0001) en comparación con bortezomib y dexametasona solos. En el estudio se encontró una reducción del 81% del riesgo de progresión en el grupo de daratumumab, bortezomib y dexametasona en pacientes con una línea de tratamiento previa (mediana no alcanzada *vs* 7.9 meses; HR: 0.19; IC95%: 0.12-0.29; p < 0.0001).[111]

La adición de daratumumab a carfilzomib y dexametasona (D-Kd) también ha demostrado buenos resultados. El estudio aleatorizado de fase III CANDOR alcanzó su criterio de valoración principal de supervivencia libre de progresión (SLP) en el análisis primario; la mediana de SLP no se alcanzó en el grupo D-Kd, frente a 15.8 meses en el grupo Kd (carfilzomib y dexametasona) [HR: 0.63; IC95%: 0.46-0.85; p = 0.0027].[112] En el análisis final, con un seguimiento medio de 50 meses, los pacientes tratados con D-Kd mostraron tasas más elevadas de negatividad de enfermedad residual medible (28 *vs* 9%; OR: 4.22; IC95%: 2.28-7.83) que los tratados con Kd. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 28.4 meses (IC95%: 22.7-36.2) para D-Kd y de 15.2 meses (IC95%: 11.1-19.9) para Kd (HR: 0.64; IC95%: 0.49-0.83). La mediana de supervivencia global para D-Kd fue de 50.8 meses (IC95%: 44.7-NE), frente a 43.6 meses (IC95%: 35.3-NE) para Kd (HR: 0.78; IC95%: 0.60-1.03; p = 0.042).[113]

En el estudio aleatorizado de fase III APOLLO se comparó la combinación daratumumab, pomalidomida y dexametasona (D-Pd) frente a pomalidomida y dexametasona. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión y el secundario fue la supervivencia global. Este estudio también incluyó pacientes que habían recibido una línea de tratamiento previa, con enfermedad resistente a la lenalidomida. Con un seguimiento medio de 16.9 meses, la supervivencia libre de progresión fue de 12.4 meses (IC95%: 8.3-19.3) en el grupo de D-Pd frente a 6.9 meses (IC95%: 5.5-9.3) en el grupo de pomalidomida y dexametasona, con una reducción del 37% del riesgo de progresión en el grupo de D-Pd (HR: 0.63; IC95%: 0.47-0.85; p = 0.018).[114] Con una mediana de seguimiento de 39.6 meses, la mediana de supervivencia global fue de 34.4 meses (IC95%: 23.7-40.3) en el grupo de D-Pd frente a 23.7 meses (IC95%: 19.6-29.4) en el grupo de pomalidomida y dexametasona (HR: 0.82; IC95%: 0.61-1.11; p = 0.20).[115]

El esquema de isatuximab, carfilzomib y dexametasona (Isa-Kd) también obtuvo una supervivencia libre de progresión superior a la de carfilzomib y dexametasona (Kd) en pacientes no triple clase expuesto con al menos una línea de tratamiento. En el estudio de fase III IKEMA, abierto y aleatorizado, Isa-Kd prolongó la supervivencia libre de progresión en comparación con Kd (HR: 0.58; IC 95.4%: 0.42-0.79). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 35.7 meses (IC95%: 25.8-44.0) frente a 19.2 meses (IC95%: 15.8-25.0). El beneficio en la supervivencia libre de progresión con Isa-Kd se observó en todos los subgrupos, incluidos los pacientes con mal pronóstico.[116]

La adición de isatuximab a pomalidomida y dexametasona (Isa-Pd) también tiene beneficios en la supervivencia libre de progresión, en comparación con solo pomalidomida y dexametasona. Así se observó en el estudio ICARIA-MM, en el que, con una mediana de seguimiento

de 11.6 meses (RIC: 10.1-13.9), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 11.5 meses (IC95%: 8.9-13.9) en el grupo de Isa-Pd frente a 6.5 meses (IC95%: 4.5-8.3) en el grupo de pomalidomida y dexametasona (HR: 0.596; IC95%: 0.44-0.81; p = 0.001).[117]

Los **Cuadros 9 y 10** resumen los ensayos clínicos de fase III en pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante y los tratamientos disponibles en México.

Pacientes triple clase expuestos

El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido dos o más líneas de tratamiento previas se está volviendo complejo porque, para la tercera línea, la mayoría de ellos ya han sido expuestos a combinaciones que incluyen inhibidores del proteasoma, fármaco inmunomodulador y anti-CD38.[1]

El estudio LocoMMotion, prospectivo y no intervencionista, detalla la administración del patrón de referencia de tratamiento en la vida real para los pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante que han recibido 3 o más líneas de terapia previa o que han sido doblemente resistentes a un inhibidor del proteasoma y un fármaco inmunomodulador, han recibido un inhibidor del proteasoma, un fármaco inmunomodulador y un anti-CD38, o han mostrado progresión documentada de la enfermedad durante o después de su última línea de tratamiento. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global, definida como la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta parcial o mejor según los criterios del IMWG. Las evaluaciones clínicas secundarias incluyeron las tasas de respuesta completa estricta, respuesta completa, respuesta parcial muy buena, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.[118]

La tasa de respuesta global para los pacientes tratados que recibieron tratamiento estándar en la vida real fue del 29.8% (IC95%: 24.2-36.0). La duración de la respuesta fue de 7.4 meses (IC95%: 4.7-12.5). Ningún paciente logró respuesta completa estricta; 1 (0.4%) logró respuesta completa; 30 (12.1%) lograron respuesta parcial muy buena; 43 (17.3%) lograron respuesta parcial; 13 (5.2%) lograron respuesta mínima; 77 (31.0%) tuvieron enfermedad estable, y 46 (18.5%) progresaron. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.6 meses (IC95%: 3.9-5.6) y la de supervivencia global fue de 12.4 meses (IC95%: 10.28-NE). Las tasas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global a los 12 meses fueron del 19.9 (IC95%: 13.6-27.0) y del 51.8% (IC95%: 44.1-58.8), respectivamente.[118]

Los pacientes resistentes a triple clase al inicio tuvieron una tasa de respuesta global del 25.1% (IC95%: 19.0-32.1), una duración de la respuesta de 4.5 meses (IC95%: 3.7-NE), una mediana de supervivencia libre de progresión de 3.9 meses (IC95%: 3.4-4.6) y una mediana de supervivencia global de 11.1 meses (IC95%: 8.8-14.2). Los pacientes que no fueron resistentes a triple clase tuvieron una tasa de respuesta global del 43.1% (IC95%: 30.8-56.0), una duración de la respuesta de 9.1 meses (IC95%: 7.3-NE), una mediana de supervivencia libre de progresión de 8.2 meses (IC95%: 5.7-12.0) y una mediana de supervivencia global no estimable (IC95%: 12.4-NE).[118]

En el estudio retrospectivo multicéntrico MAMMOTH se investigaron la evolución natural y los resultados de los pacientes con mieloma múltiple resistente a anti-CD38. Los pacientes resistentes a daratumumab constituyeron la mayoría (93%) de la cohorte. Además, el 77% de los pacientes fueron resistentes a la lenalidomida, 65% a la pomalidomida y 68% al bortezomib. La mediana de seguimiento (desde T0) de los supervivientes fue de 10.6 meses (rango: 1.9-42.3). La mediana de supervivencia global desde T0 para toda la cohorte fue de 8.6 meses (IC95%: 7.2-9.9). La

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

Cuadro 9. Ensayos clínicos de fase III en pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante con anticuerpos monoclonales anti-CD38 o anti-BCMA disponibles en México

Estudio	Régimen*	n	Población	Tasa de respuesta global (%)	≥ respuesta parcial muy buena (%)	≥ respuesta completa (%)	Supervivencia libre de progresión (meses)	Supervivencia global (meses)
DREAMM-7	Belantamab mafodotina -Vd *vs* d-Vd	494	Mieloma múltiple recidivante o resistente ≥ 1 línea previa	83 *vs* 71	75 *vs* 57	36 *vs* 14	36.6 *vs* 13.4; HR: 0.41	HR: 0.58
DREAMM-8	Belantamab mafodotina -Pd *vs* PVd	302	Mieloma múltiple recidivante o resistente ≥ 1 línea (expuestos-R)	77 *vs* 72	58 *vs* 32	40 *vs* 16	No alcanzada *vs* 12.7; HR: 0.52	HR: 0.77
POLLUX	d-Rd *vs* Rd	569	Mieloma múltiple recidivante o resistente ≥ 1 línea (no resistentes-R)	93 *vs* 76	81 *vs* 49	57 *vs* 24	45.8 *vs* 17.5; HR: 0.44	67.6 *vs* 51.8; HR: 0.73
CASTOR	d-Vd *vs* Vd	498	Mieloma múltiple recidivante o resistente ≥ 1 línea (no resistentes-inhibidor de proteasoma)	85 *vs* 63	62 *vs* 29	29 *vs* 10	16.7 *vs* 7.1; HR: 0.31	49.6 *vs* 38.5; HR: 0.74
APOLLO	d-Pd *vs* Pd	304	Mieloma múltiple recidivante o resistente ≥ 1 línea (R + inhibidor de proteasoma)	69 *vs* 46	51 *vs* 20	25 *vs* 4	12.4 *vs* 6.9; HR: 0.63	No alcanzada *vs* no alcanzada; HR: 0.91
IKEMA	Isatuximab -Kd *vs* Kd	302	Mieloma múltiple recidivante o resistente 1-3 líneas	87 *vs* 83	73 *vs* 56	44 *vs* 29	35.7 *vs* 19.2; HR: 0.58	No alcanzada *vs* no alcanzada; HR: no reportado
ICARIA-MM	Isatuximab -Pd *vs* Pd	307	Mieloma múltiple recidivante o resistente ≥ 2 líneas (R + inhibidor de proteasoma)	63 *vs* 33	38 *vs* 10	8 *vs* 4	11.5 *vs* 6.5; HR: 0.60	24.6 *vs* 17.7; HR: 0.76

d: dexametasona; D: daratumumab; K: carfilzomib; P: pomalidomida; R: lenalidomida; V: bortezomib; HR: cociente de riesgo.

mediana de supervivencia global fue de 11.2 meses (IC95%: 5.4-17.1) en el grupo no triple resistente, de 9.2 meses (IC95%: 7.1-11.2) en el grupo triple y cuádruple resistente y de 5.6 meses (IC95%: 3.5-7.8) en el grupo penta resistente.[94]

Con el fin de comprender mejor la eficacia de agentes específicos contra el mieloma múltiple y sus combinaciones tras el fracaso del tratamiento con anti-CD38, así como la conveniencia de repetir el tratamiento con anti-CD38 en combi-

Cuadro 10. Resumen de ensayos clínicos de fase III en pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante no triple clase expuestos (continúa en la siguiente página)

Parámetro	ASPIRE	ARROW2	BOSTON	OPTIMISMM	TOURMALINE-MM1	BELLINI
Régimen	KRd *vs* Rd	KRd56 *vs* KRd27	SVd *vs* Vd	PVd *vs* Vd	Ixa-Rd *vs* placebo-Rd	Ven-Vd *vs* Vd
Fase	3	3 (NI)	3	3	3 (doble ciego)	3
n (intención de tratar)	792 (396 *vs* 396)	454 (228 *vs* 226)	402 (195 *vs* 207)	559 (281 *vs* 278)	722 (360 *vs* 362)	291 (194 *vs* 97)
Criterios de inclusión clave	1-3 líneas previas	1-3 líneas previas; no mieloma múltiple resistente primario	1-3 líneas previas (incluyendo inhibidor de proteasoma)	1-3 líneas previas; ≥ 2 ciclos R; resistentes a R elegibles	1-3 líneas; estratificado por inhibidor de proteasoma e *International Staging System*	1-3 líneas; sensibles a bortezomib
Objetivo primario	Supervivencia libre de progresión	Tasa de respuesta global (no inferioridad)	Supervivencia libre de progresión	Supervivencia libre de progresión	Supervivencia libre de progresión	Supervivencia libre de progresión (comité de revisión independiente)
Tasa de respuesta global, %	87.1 *vs* 66.7 p < 0.001	82.5 *vs* 86.3 RR: 0.954 p = 0.067 (no significativo)	76.4 *vs* 62.3	82.2 *vs* 50.0 p < 0.001	78 *vs* 72	82 *vs* 68
≥ respuesta completa, %	31.8 *vs* 9.3 p < 0.001	46.9 *vs* 36.3	16.9 *vs* 10.2	15.7 *vs* 4.0	12 *vs* 7	No disponible
Enfermedad residual medible negativa, %	No disponible	Respuesta completa enfermedad residual medible negativa: 21.5 *vs* 18.1 OR: 1.24 (secuenciación de nueva generación 10^{-5})	No disponible	No disponible	No disponible	No disponible
Mediana de supervivencia libre de progresión, meses (IC95%)	26.3 *vs* 17.6 HR: 0.69 (0.57-0.83) p = 0.0001	NA *vs* NA HR: 0.95 (0.62-1.45). Supervivencia libre de progresión 12 meses: 81 *vs* 80%	13.9 *vs* 9.5 HR: 0.70 (0.53-0.93) p = 0.008	11.2 *vs* 7.1 HR: 0.61 (0.49-0.77) p < 0.0001	20.6 *vs* 14.7 HR: 0.74 (0.59-0.94) p = 0.01	23.4 *vs* 11.4 HR: 0.58 (0.43-0.78) p = 0.0003
Mediana de supervivencia global, meses o HR (IC95%)	48.3 *vs* 40.4 HR: 0.79 (0.63-0.99) p = 0.04 (seguimiento de 67.1 meses)	No disponible	No disponible (inmaduro; 47 *vs* 62 muertes)	No disponible (inmaduro; corte octubre 2017)	53.6 *vs* 51.6 HR: 0.94 (0.78-1.13) p = 0.50 (no significativo)	No alcanzada *vs* no alcanzada HR: 1.19 (0.80-1.77) p = 0.39 (desfavorable)

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

Cuadro 10. Resumen de ensayos clínicos de fase III en pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante no triple clase expuestos

Parámetro	ASPIRE	ARROW2	BOSTON	OPTIMISMM	TOURMALINE-MM1	BELLINI
Neutropenia grado 3-4 (%)	No disponible (suplementario)	24.2 *vs* 24.7	No disponible	35.9 *vs* 12.9 (1ª recaída; resistentes a lenalidomida)	No disponible	30 *vs* 8
Anemia grado 3-4 (%)	No disponible (suplementario)	11.7 *vs* 8.7	16 *vs* 10	17.2 *vs* 8.1 (1ª recaída; resistentes a lenalidomida)	No disponible	No disponible
Discontinuación por eventos adversos, %	15.3 *vs* 17.7	17.0 *vs* 14.3 (carfilzomib)	17 *vs* 11	6.3 *vs* 10.8 (1ª recaída; resistentes a lenalidomida)	No disponible	No disponible
Otros eventos adversos relevantes	Eventos adversos grado ≥ 3: 84 vs 81% EA serios: 60 *vs* 54% Muertes tratamiento: 6 *vs* 8	Tasa de eventos adversos fatales: 5.4 *vs* 4.3% Neuropatía periférica: 10 *vs* 5% COVID-19: 13 *vs* 7%	Neuropatía periférica ≥ grado 2: 21 *vs* 34% (OR: 0.50) Fatiga grado 3-4: 13 *vs* 1%	Eventos adversos grado 3-4: 90.6 *vs* 71% Infecciones grado 3-4: 29.7 *vs* 21% Neuropatía periférica grado 3-4: 9.4 *vs* 3.2%	Segunda neoplasia primaria maligna: 10 *vs* 12% Diarrea grado ≥ 3: 10 *vs* 3% supervivencia global ajustada (modelos estructurales marginales): HR: 0.68	Eventos adversos fatales relacionados con el tratamiento: 2 *vs* 0%

Ixa-Rd: ixazomib, lenalidomida y dexametasona; KRd: carfilzomib, lenalidomida y dexametasona; KRd27: KRd con carfilzomib bisemanal 27 mg/m²; KRd56: KRd con carfilzomib semanal 56 mg/m²; PVd: pomalidomida, bortezomib y dexametasona; R: lenalidomida; Rd: lenalidomida y dexametasona; SVd: selinexor, bortezomib y dexametasona; Vd: bortezomib y dexametasona; Ven-Vd: venetoclax, bortezomib y dexametasona.
OR: razón de momios; HR: cociente de riesgo; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

nación con otras clases de fármacos, se agrupó la cohorte de 249 pacientes que habían recibido al menos una línea de tratamiento después de T0 en categorías según el agente o la combinación de agentes utilizados en la primera línea de tratamiento posterior. Los regímenes con alquilantes (excluido el acondicionamiento con melfalán a dosis alta), carfilzomib y daratumumab fueron los más indicados como primera línea de tratamiento posterior a T0. Los regímenes con carfilzomib resultaron en una tasa de respuesta global del 32%, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 4.2 meses y mediana de supervivencia global de 10.9 meses; la combinación de carfilzomib y alquilante logró una tasa de respuesta global del 47%, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5.7 meses y mediana de supervivencia global de 12.7 meses.[94]

La combinación de daratumumab y un fármaco inmunomodulador logró una tasa de respuesta global del 37%, con mediana de supervivencia libre de progresión de 4.5 meses y mediana de supervivencia global de 12.6 meses, a pesar de que estos pacientes eran resistentes a un régimen previo basado en anti-CD38. Sin embargo, no se observaron respuestas en los que recibieron

daratumumab más un inhibidor del proteasoma como régimen posterior a T0.[94]

Un análisis conjunto de los datos finales del estudio LocoMMotion y de los datos interinos del MoMMent, dos estudios prospectivos no intervencionistas, sugiere que los resultados en los pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante ≥ triple clase expuesto siguen siendo escasos. Este análisis, cuyo objetivo primario fue la tasa de respuesta global, con un seguimiento medio de 24.4 meses (límites: 0.1-35.0) encontró que la tasa de respuesta global fue del 30.8% (IC95%: 25.6-36.3), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.9 meses (IC95%: 4.2-5.7) y la mediana de supervivencia global fue de 13.83 meses (IC95%: 10.8-16.9). El 87.4% de los pacientes reportaron 1 o más eventos adversos emergentes de cualquier grado, y el 61.9% reportaron 1 o más eventos adversos de grado 3 o mayor. Se produjeron 23 (7.6%) muertes por eventos adversos relacionados con el tratamiento durante el estudio, principalmente debidas a una infección.[119]

Para los pacientes triple clase expuestos están aprobadas dos terapias CAR-T, no disponibles en México, y cuatro anticuerpos biespecíficos,[1] de los que están disponibles en México dos anti-BMCA (teclistamab y elranatamab) y un anti-GPRC5d (talquetamab).

Cilta-cel se aprobó en 2021 para el tratamiento de pacientes que han recibido 3 o más líneas de terapia, incluido un fármaco inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anti-CD38, y que muestran progresión de la enfermedad en la última línea. Esta aprobación la respaldaron los resultados del ensayo de registro de fase I/II CARTITUDE-1. Tras una mediana de seguimiento de 27.7 meses, la tasa de respuesta global fue del 97.9% (IC95%: 92.7-99.7) y el 82.5% de los pacientes obtuvieron una respuesta completa estricta (IC95%: 73.4-89.4). Las tasas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global a 27 meses fueron del 54.9 (IC95%: 44.0-64.6) y 70.4% (IC95%: 60.1-78.6), respectivamente.[120]

La segunda terapia CAR-T es idecabtagene vicleucel (ide-cel), que, por los resultados del estudio de fase II KarMMa, se aprobó en pacientes que habían recibido 3 o más líneas de tratamiento. Este estudio demostró, con una mediana de seguimiento de 13.3 meses, una tasa de respuesta global del 73% (IC95%: 66-81; $p < 0.001$), con respuesta completa en el 33% de los pacientes. Asimismo, se confirmó la negatividad de la enfermedad residual medible en el 26% de los pacientes, y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 8.8 meses (IC95%: 5.6-11.6).[121] Posteriormente, Ide-cel se aprobó para pacientes que habían recibido 2 o más líneas de tratamiento, con base en los resultados del ensayo de fase III KarMMa-3, en el que Ide-cel se comparó con uno de los cinco regímenes considerados de referencia (daratumumab, pomalidomida y dexametasona, daratumumab, bortezomib y dexametasona, Ixa-Rd, Kd o Elo-Pd). Con una mediana de seguimiento de 31 meses, la supervivencia libre de progresión fue de 13.8 meses en el grupo Ide-cel frente a 4.4 meses en el grupo con tratamiento de referencia (HR: 0.49; IC95%: 0.38-0.63; $p < 0.001$).[122]

Se ha informado acerca de la actividad y la seguridad de ARI0002h, una terapia CAR-T académica con un fragmento variable de cadena única humanizado dirigido al antígeno de maduración de células B en un ensayo clínico multicéntrico piloto (CARTBCMA-HCB-01). Al considerar su excelente tasa de respuesta global (95% a los 3 meses), la terapia CAR-T académica debería implementarse en centros especializados para pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante.[123]

En cuanto a los anticuerpos biespecíficos, se han aprobado cuatro para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

que han recibido 3 o más líneas de tratamiento, incluido un fármaco inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anti-CD38, y han progresado a la última línea de tratamiento. Estos anticuerpos biespecíficos son el teclistamab, el elranatamab y el linvoseltamab, que se dirigen al antígeno de maduración de células B, y el talquetamab, que se dirige a GPRC5D. Todas las aprobaciones se basaron únicamente en los resultados de ensayos de fase II de un solo grupo, en los que el anticuerpo biespecífico demostró mejorar la tasa de respuesta global.[1] En México, la aprobación actual es para pacientes triple clase expuestos que han recibido al menos tres líneas de tratamiento previo.

En el ensayo de fase I/II de un solo grupo MajesTEC-1 se evaluó el teclistamab subcutáneo y, con una mediana de seguimiento de 30.4 meses, la tasa de respuesta global fue del 63% y el 46.1% de los pacientes tuvo una respuesta completa o mejor. La mediana de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global mejoraron a 11.4 y 22.2 meses, respectivamente. Los eventos adversos hematológicos, de cualquier grado y de grado 3-4, incluyeron neutropenia (72 y 65%), anemia (55 y 38%), trombocitopenia (42 y 23%) y linfocitopenia (36 y 35%). El 79% de los pacientes tuvieron infecciones (55% de grado 3-4). La aparición de nuevas infecciones de grado 3 o mayor disminuyó en general con el tiempo. Los eventos adversos que llevaron a la reducción de la dosis (n = 1) o la interrupción (n = 8; 5 debido a infección) fueron poco frecuentes.[124]

El elranatamab subcutáneo se evaluó en el estudio de fase I/II de un solo grupo MagnetisMM-3, en pacientes *naif* a anti-BCMA, y con enfermedad resistente a, al menos, un fármaco inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38. Los pacientes recibieron elranatamab subcutáneo mediante dosis de iniciación progresiva, seguida de 76 mg de elranatamab cada semana durante 6 ciclos. Los pacientes que recibieron dosis cada semana durante 6 ciclos o más y lograron una respuesta parcial o mejor con una duración de 2 meses o más fueron transferidos a dosis cada 2 semanas, y a dosis cada 4 semanas después de 6 ciclos o más de dosis cada 2 semanas. En el análisis a largo plazo, tras una mediana de seguimiento de 28.4 meses, la tasa de respuesta global fue del 61% y el 37.4% de los pacientes tuvieron una respuesta completa o mejor. No se alcanzó la duración mediana de la respuesta; la probabilidad de mantener una respuesta a los 24 meses fue del 66.9% (IC95%: 54.4-76.7). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 17.2 meses (IC95%: 9.8-no evaluable) y la mediana de supervivencia global fue de 24.6 meses (IC95%: 13.4-no evaluable).

Entre los pacientes que cambiaron a dosis cada 4 semanas, los eventos adversos de cualquier grado notificados con mayor frecuencia (30% o más) antes y después del cambio fueron, respectivamente: infecciones (51.9-59.3%), trastornos hematológicos (40.7-25.9%), respiratorios (40.7-22.2%) y gastrointestinales (37.0-22.2%). Los eventos adversos de grado 3-4 más frecuentes (10% o más) antes y después del cambio fueron trastornos hematológicos (33.3-25.9%) e infecciones (18.5-11.1%).[125]

El linvoseltamab se evaluó en el estudio de fase I/II de un solo grupo LINKER-MM1, en pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante que progresaron durante o después de 3 o más líneas de terapia que incluían un inhibidor del proteasoma, un fármaco inmunomodulador y un anti-CD38, o que eran resistentes a triple clase (inhibidor del proteasoma, fármaco inmunomodulador y anti-CD38). Los pacientes que alcanzaron una respuesta parcial muy buena o mejor en la semana 24 recibieron linvoseltamab una vez cada 4 semanas. El criterio de valoración principal en la fase II fue la tasa de respuesta global. La tasa de respuesta global fue del 71%, y el 50% de los pacientes tratados con 200 mg de linvoseltamab por vía intravenosa

tuvieron una respuesta completa o mejor. En los tratados con 50 mg, la tasa de respuesta global fue del 48.1 y el 21.2% alcanzaron una respuesta completa o mejor. En los pacientes que recibieron 200 mg, los eventos adversos más comunes fueron síndrome de liberación de citocinas (SLC) (35% grado 1, 10.3% grado 2, 0.9% grado 3), neutropenia (0.9% grado 2, 18.8% grado 3, 23.1% grado 4) y anemia (3.4% grado 1, 4.3% grado 2, 30.8% grado 3). El síndrome de neurotoxicidad asociada con células efectoras inmunitarias afectó al 7.7% de los pacientes (2.6% cada uno de los grados 1, 2 y 3). Se notificaron infecciones en el 74.4% de los pacientes (33.3% grado 3, 2.6% grado 4); no obstante, la frecuencia y la gravedad de las infecciones disminuyeron con el tiempo.[126]

Por último, el talquetamab se evaluó en el estudio de fase I MonumenTAL-1. Los criterios de valoración principales fueron la frecuencia y el tipo de efectos tóxicos limitantes de la dosis (solo en la parte 1 del estudio), los eventos adversos y las anomalías de laboratorio para seleccionar las dosis recomendadas para un estudio de fase II. En la fase I, los resultados iniciales con talquetamab subcutáneo a dosis de 0.4 mg/kg una vez a la semana y 0.8 mg/kg cada 2 semanas mostraron altas tasas de respuesta.[127] En un análisis *post hoc* se evaluaron las dosis identificadas en la fase I en pacientes triple clase expuestos, algunos de los cuales habían recibido previamente terapia de redirección de células T. La mediana de seguimiento fue de 25.6 meses en el grupo tratado con la dosis de 0.4 mg/kg, de 19.4 meses en el grupo que recibió la dosis de 0.8 mg/kg y de 16.8 meses en el grupo expuesto a terapia de redirección de células T. La tasa de respuesta global fue del 74% (IC95%: 66-81) en el grupo que recibió la dosis de 0.4 mg/kg semanales, del 69% (IC95%: 62-77) en el grupo que recibió la dosis de 0.8 mg/kg cada dos semanas, y del 67% (IC95%: 55-77) en el grupo que recibió terapia de redirección de células T previa. Los eventos adversos más comunes en los grupos de 0.4 mg/kg una vez por semana y 0.8 mg/kg cada 2 semanas y de terapia de redirección de células T previo fueron síndrome de liberación de citocinas (79, 75 y 73%, respectivamente), disgeusia, un evento adverso asociado con la inhibición del receptor GPRC5D (72, 71 y 76%, respectivamente) e infecciones (59, 68 y 76%, respectivamente). Los eventos adversos de grado 3-4 más comunes fueron neutropenia (31, 21 y 47%, respectivamente), anemia (31, 26 y 27%, respectivamente) y linfocitopenia (26, 26 y 17%, respectivamente).[128]

El **Cuadro 11** resume los estudios con anticuerpos biespecíficos en pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante.

Otras opciones

Otra opción, aún no disponible en México, es melfalán flufenamida (melflufeno), un conjugado péptido-fármaco alquilante aprobado en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante que han recibido 3 o más líneas de tratamiento previas, incluido un fármaco inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anti-CD38, y que muestran progresión de la enfermedad durante o después de su último tratamiento. Esta aprobación, basada en los resultados de los ensayos de fase II HORIZON[129] y de fase III OCEAN,[130] incluyó la especificación de que el melflufeno es adecuado para pacientes que no han recibido un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, y para los que sí lo hicieron y tienen un tiempo de progresión de 3 años o más desde el trasplante.[1]

El estudio HORIZON evaluó la eficacia de melflufeno más dexametasona en pacientes resistentes a pomalidomida o anti-CD38. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global (respuesta parcial o mejor), evaluada por el investigador y confirmada mediante una revisión independiente. Los

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

Cuadro 11. Resumen de ensayos clínicos con anticuerpos biespecíficos en pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante expuestos a triple clase (continúa en la siguiente página)

Parámetro	MajesTEC-1	MagnetisMM-3	LINKER-MM1	MonumenTAL-1	GO39775
Diseño del estudio					
Fármaco	Teclistamab	Elranatamab	Linvoseltamab	Talquetamab	Cevostamab
Diana terapéutica	BCMA × CD3	BCMA × CD3	BCMA × CD3	GPRC5D × CD3	FcRH5 × CD3
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea	Intravenosa	Subcutánea	ND
Dosis recomendada (dosis recomendada para fase II)	1.5 mg/kg a la semana (con *step-up*)	76 mg a la semana → cada dos semanas → cada cuatro semanas (con *step-up*)	200 mg a la semana → cada dos semanas → cada cuatro semanas (con *step-up*)	0.8 mg/kg cada dos semanas (con *step-up*)	160 mg cada tres semanas (con *step-up*)
Fase del estudio/ pacientes	I-II/ n =165	II/ n =123	I-II / n =117	I-II/ n =154	I / n =167
Objetivo primario	Tasa de respuesta global (comité de revisión independiente, IMWG 2016)	Tasa de respuesta global (revisión central independiente ciega, IMWG)	Tasa de respuesta global (comité de revisión independiente, IMWG)	Tasa de respuesta global (comité de revisión independiente, IMWG)	Seguridad y determinación de dosis
Resultados de eficacia					
Tasa de respuesta global (%)	63	61	71	69 (IC95%: 62-77)	43.1
≥ respuesta completa (%)	46.1	37.4	50	ND	13.2
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses)	11.4	17.2 (IC95%: 9.8-no estimable)	No alcanzada (supervivencia libre de progresión a 12 meses: 70%)	11.2 (IC95%: 8.4-16.9)	No disponible
Mediana de supervivencia global (meses)	22.2	24.6 (IC95%: 13.4-no estimable)	31.4 (IC95%: 21.6-no estimable)	No disponible	No disponible
Perfil de seguridad					
Síndrome de liberación de citocinas, cualquier grado (%)	72.1	57.7	46	75 (115/154)	74.3
Síndrome de liberación de citocinas, grado ≥ 3 (%)	< 1 (1 paciente grado 3; sin G4)	0	0.9 (1 paciente G3)	< 1 (1 paciente G3)	1.8 (G3: 1.2; G4: 0.6)
Síndrome de neurotoxicidad asociada con células efectoras inmunitarias (%)	3.0 (5/165; todos G1-2)	3.4 (4/119; todos grado 1-2)	7.7 (grado 1-3: 2.6% cada uno)	No disponible	13.2 (grado 1: 6.0; grado 2: 5.4; grado 3: 1.8)

Cuadro 11. Resumen de ensayos clínicos con anticuerpos biespecíficos en pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante expuestos a triple clase

Parámetro	MajesTEC-1	MagnetisMM-3	LINKER-MM1	MonumenTAL-1	GO39775
Neutropenia, grado 3-4 (%)	65	48.8	41.9 (grado 3: 18.8; grado 4: 23.1)	21 (33/154)	28.2 (grado 3: 12.0; grado 4: 16.2)
Anemia, grado 3-4 (%)	38	37.4	30.8 (solo grado 3)	26 (40/154)	18.0 (grado 3: 17.4; grado 4: 0.6)
Infecciones, grado ≥ 3 (%)	55	39.8	35.9 (grado 3: 33.3; grado 4: 2.6)	≤ 26	19.2
Discontinuación por eventos adversos (%)	4.8 (n = 8)	13.8 (n = 17)	No disponible	9 (14/154)	6.6 (n = 11)
Otros eventos adversos relevantes	Infecciones G5: 22 (13.3%); 18 por COVID-19. Enfermedad residual medible negativa: 85.7% (10^{-5})	Cambio a cada cuatro semanas: 92% mantuvo respuesta ≥ 6 meses tras cambio. Infecciones grado 5: 8 (6.5%). COVID-19: 29.3%. neumonía por *Pneumocystis jirovecii*: 4.9%	Infecciones oportunistas: 10.3%; neumonía por *Pneumocystis jirovecii*: 4%. Síndrome de neurotoxicidad asociada con células efectoras inmunitarias asociado con síndrome de liberación de citocinas/reacción relacionada con la infusión	Disgeusia: 71%. Eventos cutáneos y ungueales frecuentes. Pérdida de peso: 42%	Eventos adversos fatales relacionados con el tratamiento: 1.8% (n = 3; incluyendo linfohistiocitosis hemofagocítica: n = 2)

BCMA: antígeno de maduración de células B; CD3: grupo de diferenciación 3; FcRH5: receptor Fc homólogo 5; G: grado; GPRC5D: receptor huérfano de clase C del grupo 5, miembro D de la familia de receptores acoplados a proteína G; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMWG: *International Myeloma Working Group*.

criterios de valoración secundarios incluyeron la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la seguridad. La tasa de respuesta global fue del 29% en toda la población tratada (IC95%: 22-37) y del 26% (IC95%: 18-35) en los pacientes resistentes a triple clase. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.2 meses (IC95%: 3.4-4.9) en la población total y de 3.9 meses (IC95%: 3.0-4.6) en la población resistente a triple clase. La mediana de supervivencia global fue de 11.6 (IC95%: 9.3-15.4) y 11.2 meses (IC95%: 7.7-13.2), con una mediana de seguimiento de 14 meses. Hubo eventos adversos de grado 3 o mayor relacionados con el tratamiento en el 96% de los pacientes; los más frecuentes fueron neutropenia (79%), trombocitopenia (76%) y anemia (43%). La neumonía (10%) fue el evento adverso no hematológico de grado 3-4 más frecuente. Cuatro pacientes tuvieron de manera concomitante trombocitopenia y hemorragia (ambas de grado 3-4, pero totalmente reversibles). Los eventos adversos gastrointestinales fueron predominantemente de grado 1-2 (93%); ninguno fue de grado 4.[129]

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

En el estudio OCEAN, de fase III, aleatorizado y abierto, melflufeno-dexametasona se comparó con pomalidomida más dexametasona (Pd). El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión. Aproximadamente el 50% de los pacientes no habían recibido un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6.8 meses, frente a 4.9 meses (HR: 0.79; IC95%: 0.64-0.98; p = 0.03), con un seguimiento medio de 15.5 meses en el grupo de melflufeno y de 16.3 en el grupo de Pd. La mediana de supervivencia global fue de 19.8 meses (IC95%: 15.1-25.6) con un seguimiento medio de 19.8 meses en el grupo de melflufeno y de 25 meses (IC95%: 18.1-31.9) en el grupo de Pd, con un seguimiento medio de 18.6 meses (HR: 1.10; IC95%: 0.85-1.44; p = 0.47). Los eventos adversos emergentes de grado 3-4 más comunes fueron trombocitopenia (63% en el grupo de melflufeno frente a 11% en el grupo de pomalidomida), neutropenia (54 *vs* 41%) y anemia (43 *vs* 18%). Se produjeron eventos adversos graves emergentes en el 42% de los pacientes del grupo de melflufeno y el 46% del grupo de Pd; los más comunes fueron: neumonía (6 *vs* 9%), neumonía por COVID-19 (5 *vs* 4%) y trombocitopenia (4 *vs* 1%). El 12% de los pacientes del grupo de melflufeno y el 13% del grupo de Pd tuvieron eventos adversos mortales relacionados con el tratamiento.[130]

Para pacientes triple clase expuestos, una opción prometedora son los moduladores de la ligasa E3 de cereblon, la iberdomida y la mezigdomida, que en combinación con dexametasona han demostrado, en estudios de fase I/II, alcanzar buena tasa de respuesta global.[131,132]

En el estudio CC-220-MM-001 de fase I/II se incluyeron pacientes que habían recibido al menos dos líneas de terapia previas, incluida lenalidomida o pomalidomida y un inhibidor del proteasoma. Los pacientes recibieron dosis crecientes de iberdomida oral (0.3-1.6 mg los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días) y dexametasona oral (40 mg [20 mg si la edad era mayor de 75 años] una vez por semana). Se planificó una cohorte de expansión de dosis con la dosis recomendada para la fase II para pacientes que habían recibido al menos tres líneas de tratamiento previas y tenían enfermedad resistente a triple clase. Los objetivos primarios fueron la dosis recomendada en la fase II (en la cohorte de aumento de dosis, fase I) y la tasa de respuesta global en el conjunto de análisis completo (cohorte de expansión de dosis, fase II). Se observaron dos toxicidades limitantes de la dosis (ambas infecciones, con 1.2 y 1.3 mg) en la cohorte de aumento de dosis, y se seleccionó 1.6 mg como la dosis recomendada para la fase II. En la cohorte de aumento de dosis, la tasa de respuesta global fue del 32% (IC95%: 23-43) con todas las dosis y no se alcanzó la dosis máxima tolerada. En el grupo de expansión de dosis (seguimiento de 7.7 meses), la tasa de respuesta global fue del 26% (IC95%: 18-36).[131]

En el estudio CC-92480-MM-001 de fase I/II con mezigdomida y dexametasona, los objetivos principales de la fase I (cohorte de aumento de dosis) fueron evaluar la seguridad y la farmacocinética, e identificar la dosis y el esquema para la fase II. En la fase II (cohorte de expansión de dosis), los objetivos incluyeron la evaluación de la tasa de respuesta global (respuesta parcial o mejor), la seguridad y la eficacia de la mezigdomida más dexametasona en la dosis y el esquema determinados en la fase I. Todos los pacientes de la cohorte de expansión de dosis tenían mieloma múltiple resistente a triple clase. Se observó una respuesta en el 41% de los pacientes (IC95%: 31-51), la duración mediana de la respuesta fue de 7.6 meses (IC95%: 5.4-9.5; datos no maduros) y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.4 meses (IC95%: 3.0-5.5), con un seguimiento mediano de 7.5 meses (límites: 0.5-21.9). Los eventos adversos más comunes, y casi todos ellos reversibles, fueron neutropenia (77% de los pacientes) e infección (65%; de grado 3 el 29% y de grado 4 el 6%).[132]

Recomendaciones

- Los pacientes con mieloma múltiple triple clase expuestos-resistentes deberían recibir anticuerpos biespecíficos o terapia CAR-T si está disponible (100% de consenso).
- En los pacientes con mieloma múltiple en recaída no triple clase expuestos, la terapia combinada con anti-CD38 o con belantamab mafodotina es una opción adecuada para mejorar la supervivencia libre de progresión (100% de consenso).

Tratamiento de los eventos adversos asociados con anticuerpos biespecíficos y a terapia CAR-T

Los anticuerpos biespecíficos y la terapia CAR-T *(chimeric antigen receptor T-cell)* se asocian con toxicidades específicas, como el síndrome de liberación de citocinas y la toxicidad neurológica. Con el fin de armonizar las definiciones y los grados de estas toxicidades, la *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) desarrolló una escala específica para establecer estrategias óptimas de tratamiento, y es la recomendada para el tratamiento de las toxicidades en estos pacientes.[133]

La administración eficaz de anticuerpos biespecíficos, incluido el seguimiento adecuado y el tratamiento de los eventos adversos, requiere la coordinación y el uso eficiente de los recursos.[134,135,136] Los centros que administren estos tratamientos deben disponer de protocolos claros y estandarizados que aseguren las medidas y los circuitos de atención necesarios para garantizar la atención y la seguridad del paciente.

Síndrome de liberación de citocinas

El síndrome de liberación de citocinas es una respuesta inflamatoria sistémica mediada por la activación de los linfocitos T, que se observa, principalmente, después de la terapia CAR-T dirigida al antígeno de maduración de células B o tras la administración de anticuerpos biespecíficos. En los pacientes con mieloma múltiple que reciben estas nuevas inmunoterapias, el síndrome de liberación de citocinas suele ser de grado 1 o 2.[1]

En los pacientes que reciben anticuerpos biespecíficos, el síndrome de liberación de citocinas sistémico se observa, principalmente, tras la exposición inicial a anticuerpos biespecíficos dirigidos contra CD3, pero puede sobrevenir, incluso, durante las dosis de escalamiento graduales posteriores. En quienes reciben CAR-T, el síndrome de liberación de citocinas suele ocurrir durante la primera semana tras la infusión (mediana de 1 día con Ide-cel y 7 días con Cilta-cel) y alcanza su punto máximo entre 1 y 2 semanas después de la infusión.[1]

Los grados del síndrome de liberación de citocinas y su tratamiento se indican en el **Cuadro 12**.[133,137,138]

En los pacientes con mieloma múltiple tratados con anticuerpos biespecíficos, la administración de dosis escalonadas disminuye la incidencia de síndrome de liberación de citocinas, como lo demostraron varios estudios: MajesTEC-1, MonummenTAL-1 y Magnetism. En el estudio MajesTEC-1, el 72.1% de los pacientes tratados con teclistamab de forma escalonada manifestaron síndrome de liberación de citocinas de grado 1-2 que no requirió la interrupción del tratamiento.[139]

La premedicación también disminuye la incidencia de síndrome de liberación de citocinas, como se demostró en un análisis de cuatro ensayos (MagnetisMM-1, MagnetisMM-2, MagnetisMM-3 y MagnetisMM-9) que determinó que las dosis de 12 y 32 mg de elranatamab con premedicación eran las óptimas antes de la dosis completa para minimizar el riesgo de síndrome de liberación de citocinas.[140]

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

Cuadro 12. Tratamiento del síndrome de liberación de citocinas según su gravedad

Gravedad	Síntomas	Manejo
Grado 1	Fiebre mayor de 38 ºC y *flu-like*	Antipirético, vigilancia continua sin necesidad de suspensión definitiva del tratamiento
Grado 2	Fiebre mayor de 38 ºC, hipotensión que no requiere vasopresores o hipoxia que amerita puntas nasales	Corticosteroides, antipiréticos, vigilancia continua sin necesidad de suspensión definitiva del tratamiento. Si persisten los síntomas después de 24 horas de tratamiento con corticosteroides y antipiréticos, debe administrarse tocilizumab a dosis de 8 mg/kg, con interrupción temporal hasta el alivio de los síntomas
Grado 3	Fiebre mayor de 38 ºC, hipotensión que requiere vasopresores e hipoxia que amerita uso de puntas de alto flujo	Corticosteroides a dosis intermedias (por ejemplo, metilprednisolona 1 mg/kg/d) e inicio inmediato de tocilizumab a dosis de 8 mg/kg con suspensión temporal del fármaco. Atención en unidad de cuidados intensivos
Grado 4	Fiebre mayor de 38 ºC con hipotensión que requiere dos o más vasopresores e hipoxia que amerita manejo avanzado de la vía aérea	Corticosteroides a dosis altas e inicio inmediato de tocilizumab a dosis de 8 mg/kg con suspensión definitiva del fármaco. Atención en unidad de cuidados intensivos

Adaptado de las referencias 133, 137 y 138.

Asimismo, las evidencias del mundo real sugieren que, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con anticuerpos biespecíficos o terapia CAR-T, la administración de tocilizumab como profilaxis disminuye la incidencia de síndrome de liberación de citocinas sin afectar la eficacia.[141]

Síndrome de neurotoxicidad asociada con células efectoras inmunitarias

El síndrome de neurotoxicidad asociada con células efectoras inmunitarias es un proceso patológico que afecta al sistema nervioso central tras la administración de terapias basadas en efectores inmunitarios, y que resulta de la activación o el despliegue de linfocitos T endógenos o infundidos, o de otras células efectoras inmunitarias. En los pacientes con mieloma múltiple, el síndrome de neurotoxicidad asociada con células efectoras inmunitarias es muy poco frecuente con anticuerpos biespecíficos, y con las terapias CAR-T suele ser de grado 1-2.[1]

Los grados del síndrome de neurotoxicidad asociada con células efectoras inmunitarias y su tratamiento se indican en el **Cuadro 13**.[133,137]

Para detectar y graduar el síndrome de neurotoxicidad asociada con células efectoras inmunitarias se utiliza la ICE Score (*Immune Effector Cell–associated Encephalopathy Score*).[133] **Cuadro 14**

Hipogammaglobulinemia e infecciones

La infección sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con mieloma múltiple. Varios factores contribuyen a este riesgo infeccioso: el estado general de inmunosupresión, el tratamiento, la edad y la comorbilidad (por ejemplo, insuficiencia renal y fragilidad). Los periodos de mayor riesgo de infección son los primeros tres meses posteriores al diagnóstico y durante el tratamiento del mieloma múltiple resistente o recidivante. Las estrategias preventivas óptimas incluyen la vacunación contra patógenos comunes, la profilaxis antimicrobiana, las medidas de control de infecciones y la reposición de inmunoglobulina en un pequeño subgrupo de pacientes.[142]

El tratamiento profiláctico y su duración deben adaptarse al nivel de riesgo que tenga el paciente

Cuadro 13. Tratamiento del síndrome de neurotoxicidad asociado con células efectoras inmunitarias según su gravedad

Gravedad	Síntomas	Tratamiento
Grado 1	Escala de encefalopatía asociada con células efectoras inmunitarias 7-9 o nivel de consciencia deprimido, pero se despierta espontáneamente	Vigilancia y en algunos casos considerar esteroides
Grado 2	Escala de encefalopatía asociada con células efectoras inmunitarias 3-6 o nivel de consciencia deprimido, pero despierta a la voz	Dexametasona 10 mg/12 horas y si no mejora en 48 horas considerar 20 mg/6 horas
Grado 3	Escala de encefalopatía asociada con células efectoras inmunitarias 0-2 o nivel de consciencia deprimido, pero se despierta ante estímulos táctiles o cualquier convulsión clínica que se alivia rápidamente o edema focal-local en neuroimagen	En ausencia de síndrome de liberación de citocinas, dexametasona 10 mg/6 horas y si no mejora en 24 horas considerar dexametasona 20 mg/6 horas o metilprednisolona 1-2 g por día, además de ingreso en la unidad de cuidados intensivos
Grado 4	Escala de encefalopatía asociada con células efectoras inmunitarias 0: el paciente no puede despertar o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos, o convulsiones prolongadas potencialmente mortales (mayores de 5 minutos), o convulsiones repetitivas sin retorno al nivel basal, o debilidad motora focal profunda, o edema cerebral difuso en neuroimagen	En ausencia de síndrome de liberación de citocinas, dexametasona 10 mg/6 horas y si no mejora en 24 horas considerar metilprednisolona 2 mg/kg/12 horas. En casos resistentes a corticosteroides, considerar la administración del bloqueador de interleucina 1 anakinra

Adaptado de las referencias 133 y 137.

Cuadro 14. Escala de encefalopatía asociada con células efectoras inmunitarias (ICE)

Dominio	Descripción	Puntuación máxima
Orientación	Año, mes, ciudad y hospital	4
Nombrar objetos	Nombrar tres objetos comunes	3
Seguir órdenes	Por ejemplo: “muéstreme dos dedos”	1
Escritura	Escribir una frase estándar	1
Atención	Restar desde 100 de 10 en 10	1
Total	—	10

Adaptado de la referencia 133.

y a su comorbilidad (en especial la insuficiencia renal).[142]

Gran parte de las infecciones en pacientes con mieloma múltiple son causadas por virus y bacterias. Las infecciones bacterianas más frecuentes son la neumonía y la bacteriemia. Las infecciones virales son típicamente por virus estacionales, en particular la gripe y el herpes zoster.[142]

Una vigilancia cuidadosa durante las terapias altamente inmunosupresoras y después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogo podría ayudar a anticipar la probabilidad y el tipo de infección.[142]

La profilaxis antimicrobiana debe hacerse con trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg cada 12 horas tres veces por semana durante 3-6 meses después del trasplante, así como en los

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

pacientes que reciben dosis de dexametasona de 160 mg o más al mes, durante el tratamiento con anticuerpos biespecíficos y tras la suspensión del tratamiento hasta que el recuento de CD4 sea mayor de 200 células/µL.[142]

La profilaxis antiviral debe hacerse con aciclovir a dosis de 200 mg cada 12 horas durante 6-12 meses. Los pacientes tratados con inhibidores del proteasoma, anti-CD38 o anticuerpos biespecíficos deben recibir profilaxis antiviral continua con aciclovir o valaciclovir mientras dure el tratamiento.[142]

Respecto de la profilaxis antifúngica, no existe un patrón de referencia de tratamiento porque los pacientes solo se benefician del fluconazol durante los periodos de neutropenia profunda y mucositis, por lo que no se recomienda de manera generalizada. Sin embargo, la población latinoamericana es más vulnerable y, en muchas ocasiones, no tiene acceso rápido al hospital, por lo que podría contemplarse de forma individualizada.

El estudio TEAMM, de fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, demostró reducción del riesgo de fiebre o muerte con el levofloxacino frente a placebo en los primeros tres meses después del diagnóstico (HR: 0.66; p = 0.0018), por lo que su prescripción debe valorarse según los patrones de sensibilidad antimicrobiana de cada hospital.[143]

La reposición de Ig (inmunoglobulina) tiene el potencial de mejorar significativamente los resultados clínicos y está indicada en pacientes con infecciones recurrentes o una concentración de IgG sérica menor de 400 mg/dL.

Todos los anticuerpos biespecíficos pueden causar hipogammaglobulinemia e infecciones, aunque el tratamiento con anticuerpos biespecíficos dirigidos al antígeno de maduración de células B parece conferir el mayor riesgo.[144,145]

En un estudio retrospectivo, en el que se caracterizaron todas las infecciones y sus factores de riesgo, se evaluó el impacto de la profilaxis de infecciones en pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos dirigidos al antígeno de maduración de células B. En 37 pacientes se observó reducción de Ig (inmunoglobulina) muy temprano al inicio de la terapia con anticuerpos biespecíficos; 15 (41%) presentaron una infección de grado 3-5, con dos muertes relacionadas con la infección durante remisiones profundas. La mayoría (84%) de las infecciones ocurrió durante las remisiones de la enfermedad. La probabilidad acumulada de infección de grado 3-5 aumentó con el tiempo sin meseta. Entre los respondedores (n = 26), la hipogammaglobulinemia profunda se observó en el 100% y se mantuvo durante todo el tratamiento. En los periodos en que los pacientes recibieron Ig intravenosa, la tasa de infecciones de grado 3-5 fue un 90% menor que durante la observación (HR: 0.10; IC95%: 0.01-0.80; p = 0.0307).[146]

Otro estudio investigó la cinética de la recuperación de células B, células plasmáticas normales e Ig en 40 pacientes que lograron una respuesta continua tras la terapia CAR-T anti-BCMA (antígeno de maduración de células B). Todos los pacientes manifestaron aplasia de células B, cuya duración media fue de 70 días (límites: 23-270), así como una disminución significativa en las concentraciones séricas de IgG, IgA e IgM en la mediana del día 60. En el año 1 se observó una recuperación de las concentraciones séricas de IgG, IgM e IgA en el 53.3% (8 de 15; mieloma múltiple no IgG), el 73% (19 de 26; mieloma múltiple no IgM) y el 23.8% (5 de 21; mieloma múltiple no IgA) de los pacientes, respectivamente. Las medianas de tiempo hasta la recuperación de IgG, IgM e IgA fueron de 386 días, 254 días y no alcanzada durante el seguimiento, respectivamente. Las concentraciones de IgG específica del virus disminuyeron con la pérdida de la protección. Hubo un total de 44 eventos de infección en 23 de 40 (57.5%) pa-

cientes. No se registraron muertes relacionadas con la infección. Estos resultados revelaron una aplasia de 7 meses de las células plasmáticas normales de la médula ósea y un periodo más prolongado de hipogammaglobulinemia, lo que sugiere una deficiencia inmunitaria humoral profunda y duradera tras la terapia CAR-T anti-BCMA, especialmente en IgA.[145]

Un análisis retrospectivo multicéntrico del mundo real evaluó las características, la incidencia y los factores de riesgo de complicaciones infecciosas asociadas con la terapia CAR-T anti-BCMA en pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante. Se administró profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y valaciclovir durante 6 meses tras el tratamiento en la mayoría de los pacientes. No se utilizó profilaxis antibacteriana ni antifúngica durante la neutropenia. Se administró tocilizumab en caso de síndrome de liberación de citocinas de grado ≥ 2 o de grado 1 con fiebre persistente. Se administraron corticosteroides a dosis altas en caso de síndrome de neurotoxicidad asociada con células efectoras inmunitarias de cualquier grado o síndrome de liberación de citocinas de grado 2 o mayor hasta el alivio de los síntomas. Se evaluaron las concentraciones de IgG mensualmente después de la terapia CAR-T. Los pacientes recibieron Ig mensuales de reemplazo profiláctico si la concentración de IgG era menor de 4 g/L, o como profilaxis secundaria en caso de infección grave.[144] Entre los que padecieron infecciones, 19 (33.3%) requirieron hospitalización, 3 (5.3%) ingresaron en la unidad de cuidados intensivos y 4 (5.3%) fallecieron por complicaciones relacionadas con la infección. En el momento de la infección, 25 pacientes tenían neutropenia.[144]

Las infecciones virales fueron las más comunes, representan el 45% de los casos; el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2; 17.5%), el parainfluenza (8.8%), el rinovirus (8.8%) y el virus de la gripe A (7%) son los más frecuentes. El 35.1% de los pacientes padecieron infecciones bacterianas con patógenos gramnegativos en 11 casos y grampositivos en 7 casos. Las infecciones fúngicas fueron poco frecuentes: un solo caso de esofagitis por *Candida albicans* y dos casos de aspergilosis pulmonar invasiva. Se produjeron 28 episodios de infección durante los primeros 30 días tras la infusión y 32 episodios posteriormente. Las infecciones bacterianas predominaron durante los primeros 15 días, mientras que las infecciones virales se manifestaron más tarde, tras la terapia CAR-T.[144]

La evidencia demuestra que la Ig (inmunoglobulina) intravenosa reduce significativamente el riesgo de infección en los pacientes que reciben anticuerpos biespecíficos;[138] por ello, se recomienda su administración durante el tratamiento, independientemente de la concentración de IgG. **Figura 3**

El reemplazo de IgG puede hacerse como tratamiento preventivo (suspender la Ig intravenosa hasta que la IgG sea menor de 400 mg/dL) o como profilaxis primaria (iniciar la Ig intravenosa independientemente de la concentración de IgG más reciente). Diversos estudios han demostrado el beneficio de iniciar la profilaxis primaria con Ig intravenosa, con base en los resultados obtenidos. Por una parte, se demostró que las infecciones de grado 3 o mayor fueron un 90% menos probables durante los meses en que se administró profilaxis primaria con Ig intravenosa que durante los meses en que no se administró. También se observó que la profilaxis primaria con Ig intravenosa se asoció con una mejor supervivencia sin infección, ya sea en infecciones de todos los grados y en infecciones de alto grado. Además, una sola concentración de IgG no puede cuantificar por completo la inmunidad humoral. Un umbral de IgG de 400 mg/dL en el contexto de terapias con células efectoras inmunitarias no garantiza necesariamente la seroprotección contra virus circulantes (por ejemplo, influenza y SARS-CoV-2), para los que

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

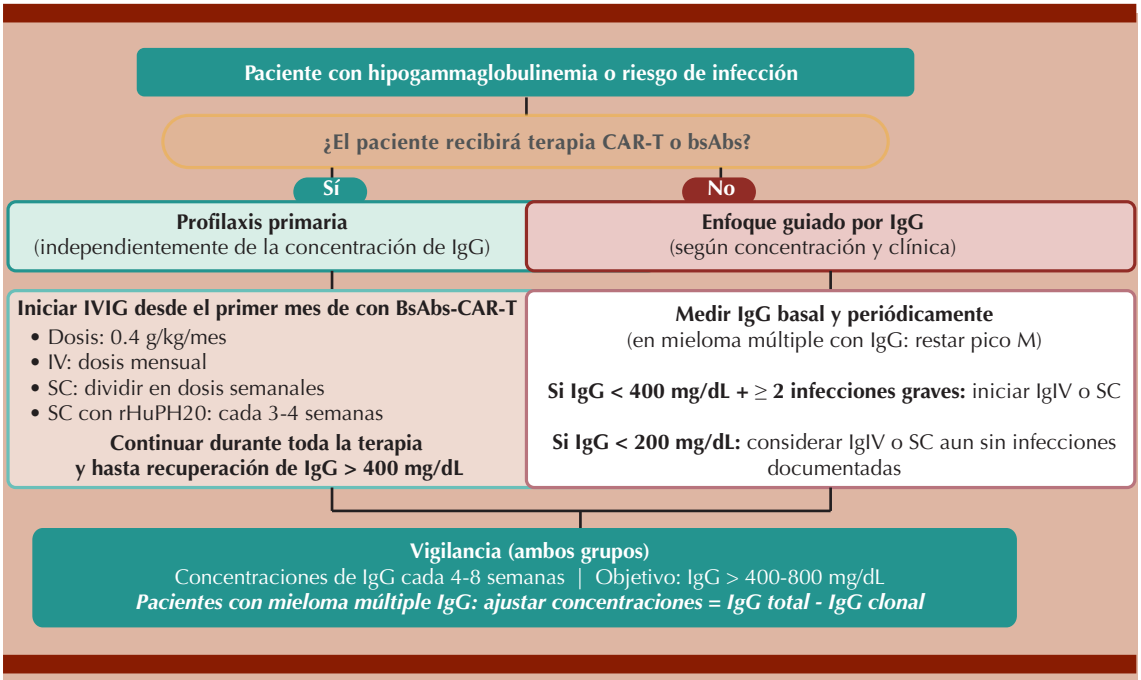


Figura 3. Tratamiento de la hipogammaglobulinemia y riesgo de infección en pacientes con mieloma múltiple. bsAbs: anticuerpos biespecíficos; CAR-T: terapia con células T con receptor de antígeno quimérico; IgG: inmunoglobulina G; IgIV: inmunoglobulina intravenosa; SC: subcutánea; rHuPH20: hialuronidasa humana recombinante.

la Ig intravenosa puede conferir una inmunidad significativa.[144,146,147]

Algunos estudios efectuados con teclistamab han mostrado reducciones de la incidencia acumulada de infecciones graves en los pacientes que recibieron profilaxis primaria con Ig intravenosa en comparación con los que no la recibieron, pero lo más importante es que los pacientes con profilaxis primaria mostraron mayores supervivencia libre de progresión y supervivencia global.[147,148]

El soporte inmunitario debe incluir profilaxis con factores de crecimiento hematopoyético y vigilancia constante de los parámetros inmunitarios para prevenir las infecciones. Según el IMWG, se recomienda la administración profiláctica de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos o, preferiblemente, factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes afebriles, en quienes el riesgo previsto de fiebre y neutropenia es de al menos 20%.[142]

Consideraciones acerca de los anticuerpos biespecíficos anti-GPRC5D

El talquetamab es un anticuerpo biespecífico anti-GPRC5D aprobado para pacientes con mieloma múltiple que recaen después de cuatro o más líneas de tratamiento previas. Tiene un perfil de toxicidad distinto al del resto de los anticuerpos biespecíficos, con toxicidades orales, cutáneas y ungueales que pueden disminuir su tolerabilidad a largo plazo. Se ha planteado la hipótesis de que las toxicidades cutáneas se deben a la alta correlación de la expresión de GPRC5D en las células cutáneas, en particular en los folículos pilosos y en las áreas queratógenas de las uñas.[149]

En el ensayo MonummenTAL-1, el 57% de los pacientes que recibieron la dosis de 0.4 mg/kg experimentaron toxicidad ungueal, y hasta el 70% de los que recibieron la dosis de 0.8 mg/kg mostraron algún tipo de toxicidad cutánea, principalmente exfoliación, prurito o sequedad.[127,149]

Las toxicidades orales incluyen disgeusia, xerostomía y dificultad para tragar.[138,150] En el estudio MonummenTAL-1, el 57% de los pacientes que recibieron la dosis de 0.4 mg/kg y el 63% de los que recibieron la dosis de 0.8 mg/kg mostraron disgeusia, uno de los principales eventos adversos reportados. Para aliviar estos efectos, pueden ser útiles la saliva artificial y la goma de mascar sin azúcar.[127,150]

El peso y el estado nutricional deben vigilarse estrechamente.[138] En los pacientes con pérdida de peso, se recomienda la administración de suplementos alimenticios hipercalóricos.

Puede haber efectos adversos cutáneos, como piel seca (xerodermia), prurito, erupción maculopapular o descamación palmar y plantar.[138] En estos pacientes se recomienda la aplicación de emolientes con base de petrolatos para el tratamiento de la xerodermia, y de hidrocortisona o triamcinolona para el tratamiento del exantema.[151]

Recomendaciones

Los centros especializados que otorguen tratamiento con anticuerpos biespecíficos o con terapia CAR-T deben contar con protocolos claros y estandarizados para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas según su gravedad (100% de consenso).

En los pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos, la administración de dosis escalonadas y de premedicación disminuye la incidencia del síndrome de liberación de citocinas (100% de consenso).

En los pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos o con terapia CAR-T, la administración de tocilizumab en profilaxis disminuye la incidencia de síndrome de liberación de citocinas (100% de consenso).

En los pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos se recomienda iniciar profilaxis con Ig (inmunoglobulina) subcutánea o intravenosa, independientemente de la concentración de IgG, durante todo el curso del tratamiento, de forma mensual (96% de consenso).

Cuidados de soporte en pacientes con mieloma múltiple

Vacunación

Todos los pacientes con mieloma múltiple deben ser evaluados y vacunados sistemáticamente contra infecciones prevenibles, como parte del cuidado estándar desde el diagnóstico, debido a su seguridad, rentabilidad y capacidad para evitar infecciones graves. En los pacientes que van a iniciar tratamiento con anti-CD38 debe administrarse la vacuna contra el herpes zoster, preferentemente al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento.[152] El IMWG recomienda la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* debido al riesgo de infecciones por microorganismos encapsulados en los pacientes con mieloma múltiple. También recomienda la vacunación contra los virus de la gripe estacional y contra el virus de la varicela zoster; este último debido al mayor riesgo de reactivación del virus durante el tratamiento del mieloma múltiple. El IMWG recomienda la vacuna recombinante contra el virus varicela zoster en lugar de la vacuna viva porque es segura y proporciona una protección mayor y más duradera frente al herpes zoster y, por lo tanto, frente a la neuralgia posherpética.[142]

Tras un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, los pacientes deben revacunarse

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

entre 6 y 12 meses después, según el estado inmunitario y la estabilidad hematológica. La revacunación debe hacerse solo con vacunas inactivadas o recombinantes, siguiendo las recomendaciones internacionales.[142]

Recomendaciones

- Todos los pacientes con mieloma múltiple deben evaluarse y vacunarse sistemáticamente contra infecciones prevenibles, como parte del cuidado estándar desde el diagnóstico; deben evitarse las vacunas de virus vivos atenuados (100% de consenso).

Enfermedad ósea

La enfermedad ósea osteolítica es la complicación más común en los pacientes con mieloma múltiple y conlleva un deterioro de la calidad de vida y de los resultados del paciente. La interleucina 6, el ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANKL) y la osteoprotegerina son, entre otros, marcadores de destrucción ósea, por lo que su medición puede ser una herramienta útil para evaluar la actividad o la extensión de la lesión ósea en los pacientes con mieloma múltiple, en caso de estar disponibles.[74,153]

Todos los pacientes con mieloma múltiple deben recibir tratamiento con agentes antirresortivos, como bisfosfonatos o denosumab, para prevenir eventos esqueléticos relacionados.[74,154] Los bisfosfonatos y el denosumab tienen varios efectos secundarios importantes. El más notable es la osteonecrosis mandibular relacionada con el tratamiento, cuyo riesgo aumenta con los tratamientos de larga duración y la mala salud dental del paciente.[155] Por ello, debe practicarse un examen dental completo y cualquier procedimiento dental necesario antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos, como medida preventiva frente a la osteonecrosis mandibular.[154,155] Asimismo, si es clínicamente aceptable, debe suspenderse temporalmente la administración de bisfosfonatos tres meses antes y después de cualquier extracción dental o procedimiento oral invasivo[154] y reiniciarlo, preferentemente, después de un periodo de al menos tres meses, siempre que exista una adecuada cicatrización y sin evidencia de complicaciones locales.

El tratamiento con ácido zoledrónico en los pacientes con mieloma múltiple debe administrarse mensualmente durante al menos 12 meses y, en caso de alcanzar una respuesta parcial muy buena o superior, puede considerarse reducir la administración a cada tres meses. En los pacientes con una recaída clínica o bioquímica y que habían interrumpido el tratamiento con ácido zoledrónico, éste debe reiniciarse independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis, para reducir el riesgo de nuevos eventos esqueléticos.[154]

El denosumab, un anticuerpo monoclonal IgG2 totalmente humano y altamente específico contra RANKL, ha demostrado no ser inferior a los bisfosfonatos intravenosos (como el ácido zoledrónico y el pamidronato) para la prevención de eventos óseos. Debe administrarse en dosis de 120 mg por vía subcutánea cada 4 semanas durante un mínimo de 12 meses, preferiblemente 12-24 meses y, en algunos casos, puede prolongarse más.[154,155,156]

Tras la suspensión del tratamiento con denosumab, debe administrarse una dosis única de ácido zoledrónico a los 6 meses, como estrategia para prevenir el efecto rebote óseo y las complicaciones esqueléticas asociadas.[154]

En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina menor de 30 mL/min), el tratamiento de la enfermedad ósea debe incluir, preferentemente, denosumab.[154,155]

La radioterapia de dosis baja (hasta 30 Gy) puede administrarse como tratamiento paliativo del dolor no controlado.[154] La cirugía está indicada para la prevención y la restauración de fracturas patológicas de huesos largos, inestabilidad de la columna vertebral y compresión de la médula espinal con fragmentos óseos en la vía espinal.[154] En los pacientes con mieloma múltiple asociado con plasmocitomas óseos dolorosos, las dosis de 8 Gy en una sesión, 20 Gy en cinco sesiones o 30 Gy en 10 sesiones, son adecuadas para lograr la paliación del dolor.[157]

En los pacientes con mieloma múltiple con alto riesgo de fractura (pérdida de un 30% de la altura del cuerpo vertebral) se sugiere radioterapia para la prevención de fracturas patológicas.[157,158]

Recomendaciones

- Todos los pacientes con mieloma múltiple deben recibir tratamiento con agentes antirresortivos, como bisfosfonatos o denosumab (100% de consenso).
- Ante una recaída clínica o bioquímica, debe reiniciarse el tratamiento antirresortivo (bisfosfonatos o denosumab) sin considerar el tratamiento antirresortivo previo como contraindicación (100% de consenso).
- En los pacientes con mieloma múltiple y dolor por enfermedad ósea, plasmocitoma o alto riesgo de fractura, se debe considerar la radioterapia.

Tromboembolia venosa y riesgo cardiovascular

La tromboembolia venosa es un grave problema en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple, por lo que se requiere una evaluación del riesgo trombótico y, a su vez, hemorrágico[159] y deben ser reevaluados periódicamente durante el curso del tratamiento para ajustar la estrategia de tromboprofilaxis.[160]

Las recomendaciones para la estratificación del riesgo se basan en el uso de escalas para guiar la decisión sobre el tipo de tromboprofilaxis más adecuada en los pacientes con mieloma múltiple; en estas escalas, el fármaco inmunomodulador se considera un factor de riesgo importante de tromboembolia venosa.[161]

Una de las escalas para determinar el riesgo es la IMPEDE VTE, que clasifica a los pacientes en tres grupos de riesgo (bajo: 0-3 puntos; intermedio: 4-7 puntos; alto: 8 puntos o más; **Cuadro 15**), y otra es SAVED, un modelo de predicción del riesgo de tromboembolia venosa incorporado recientemente a las pautas de la NCCN, que con 2 puntos o más recomienda la tromboprofilaxis con anticoagulantes.[147,162,163] **Cuadro 16**

En la actualidad la estrategia más habitual consiste en el inicio de la profilaxis anticoagulante con heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes orales en dosis profilácticas, siempre que no exista comorbilidad, como insuficiencia renal grave o trombocitopenia.[159]

El estudio de fase III BENEFIT (X) demostró una incidencia acumulativa de trombosis a seis meses de tratamiento del 9.8% en los pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico, del 5.6% en los que recibieron heparinas (heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada) y del 0.8% en los que recibieron anticoagulantes orales. En el análisis multivariado, el único factor protector contra la trombosis fue la administración de anticoagulantes orales directos como profilaxis (HR: 0.13; p = 0.05).[164]

La NCCN recomienda, en pacientes con riesgo bajo (3 puntos o menos en IMPEDE o menos de 2 puntos en SAVED), administrar ácido acetilsalicílico a dosis de 81-325 mg por vía oral una vez al día y en los de riesgo intermedio-alto (4 puntos o más en IMPEDE o 2 puntos o más en SAVED) administrar heparina de bajo peso mo-

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

Cuadro 15. Escala de riesgo IMPEDE VTE

Predictor	Acrónimo	Puntuación
Fármaco inmunomodulador (***I**mmunomodulatory drug*)	I	+ 4
Índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² (*body **M**ass index*)	M	+ 1
Fractura pélvica, de cadera o de fémur (***P**elvic, hip or femur fracture*)	P	+ 4
Agente estimulante de la eritropoyesis (***E**rythropoiesis-stimulating agent*)	E	+ 1
Doxorubicina (***D**oxorubicin*)	D	+ 3
Dexametasona (*Dexamethasone*)		
Dosis alta (> 160 mg/mes)		+ 4
Dosis baja (≤ 160 mg/mes)		+ 2
Etnia-raza: asiático/isleño del Pacífico (***E**thnicity-race*)	E	- 3
Antecedente de tromboembolismo venoso previo al mieloma múltiple (*history of **V**enous thromboembolism before multiple myeloma*)	V	+ 5
Catéter venoso central tunelizado (***T**unneled line/central venous catheter*)	T	+ 2
Tromboprofilaxis actual: heparina de bajo peso molecular terapéutica o warfarina (***E**xisting thromboprophylaxis: therapeutic low-molecular-weight heparin or warfarin*)	E	- 4
Tromboprofilaxis actual: heparina de bajo peso molecular profiláctica o ácido acetilsalicílico (*Existing thromboprophylaxis: prophylactic low-molecular-weight heparin or aspirin*)		- 3

Adaptado de la referencia 162.

Cuadro 16. Escala de riesgo SAVED

Predictor	Acrónimo	Puntuación
Intervención quirúrgica (en los últimos 90 días) (***S**urgery*)	S	+ 2
Raza asiática (***A**sian race*)	A	- 3
Antecedente de tromboembolismo venoso (*history of **V**enous thromboembolism*)	V	+ 3
Edad ≥ 80 años (***E**ighty*)	E	+ 1
Dexametasona (***D**examethasone*)	D	
Dosis alta (> 160 mg/ciclo)		+ 2
Dosis estándar (120 160 mg/ciclo)		+ 1

Adaptado de la referencia 163.

lecular (por ejemplo, enoxaparina 40 mg/día), rivaroxabán 10 mg/día, apixabán 2.5 mg por vía oral cada 12 horas, fondaparinux 2.5 mg/día o warfarina (*International Normalized Ratio* [INR] meta: 2.0-3.0).[165]

Además de los cuidados mencionados, antes de iniciar un tratamiento con fármacos contra el mieloma múltiple asociados con toxicidad cardiovascular (como carfilzomib, ixazomib, panobinostat y elotuzumab) debe hacerse una evaluación cardiovascular completa que incluya electrocardiograma y ecocardiograma, especialmente en los pacientes con antecedentes cardiovasculares o con factores de riesgo.[166]

Recomendaciones

- El riesgo trombótico en los pacientes con mieloma múltiple debe evaluarse al mo-

mento del diagnóstico y periódicamente para ajustar la estrategia de tromboprofilaxis; debe preferirse la heparina de bajo peso molecular o los anticoagulantes orales directos (100% de consenso).

- Antes de iniciar un tratamiento con fármacos contra el mieloma múltiple asociados con toxicidad cardiovascular (como carfilzomib, ixazomib y elotuzumab) debe hacerse una evaluación cardiovascular basal (100% de consenso).

Otros cuidados de soporte

La mucositis es más común en etapas avanzadas de la enfermedad y se asocia, principalmente, con el tratamiento con melfalán y ciclofosfamida.[167] El tratamiento de la mucositis debe hacerse mediante enjuagues bucales que contengan agentes antimicrobianos o analgésicos tópicos, o ambos, para aliviar el dolor y prevenir las infecciones. Asimismo, en los pacientes con mieloma múltiple y anemia sintomática (hemoglobina menor de 10 g/dL), sin causas reversibles, debe considerarse la administración de eritropoyetina con el objetivo de mejorar la calidad de vida y reducir las transfusiones.[154]

Igualmente, antes de iniciar un tratamiento con anti-CD38 debe hacerse una fenotipificación eritrocitaria extendida, debido a su interferencia con las pruebas de compatibilidad transfusional.[154]

Plasmocitoma solitario

El plasmocitoma solitario es una forma poco frecuente de discrasia de células plasmáticas que se manifiesta como una tumoración única de células plasmáticas monoclonales, en localización intraósea o extramedular. El plasmocitoma solitario óseo se define por una única lesión lítica debido a la infiltración de células plasmáticas monoclonales, con o sin extensión a los tejidos blandos, mientras que el plasmocitoma solitario extramedular consiste en una masa de tejidos blandos que no está en contacto con el hueso.[168] Estos tumores son poco frecuentes, pero conllevan el riesgo de transformarse en mieloma múltiple y, por lo tanto, requieren un manejo óptimo y un seguimiento minucioso.[169]

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos para diferenciar el plasmocitoma solitario de otras afecciones se describen en el **Cuadro 17**.[169,170]

Los estudios de imagen son fundamentales para el diagnóstico y el seguimiento. La resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones-tomografía computada con fluorodesoxiglucosa son las técnicas más habituales para detectar plasmocitoma solitario. La radiografía simple y la tomografía computada generalmente sirven como estudios iniciales para tratar los síntomas referidos por los pacientes[169].

Todos los pacientes con sospecha de plasmocitoma solitario deben someterse a una aspiración y biopsia de médula ósea para evaluar la morfología del plasmocitoma solitario y el grado de infiltración total.[168]

Tratamiento

El enfoque óptimo de tratamiento de los plasmocitomas solitarios debe incluir un control local duradero a largo plazo, minimizar la morbilidad y un control eficaz del dolor.[169]

Radioterapia

La dosis óptima de radioterapia para tratar el plasmocitoma solitario aún no se ha determinado, pero las recomendaciones del *International Lymphoma Radiation Group* (ILROG) indican que en el plasmocitoma solitario óseo mayor de 5 cm las dosis de radioterapia deben ser de 40-50 Gy en fraccionamiento convencional,

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

Cuadro 17. Criterios diagnósticos para diferenciar el plasmocitoma solitario de otras afecciones

Enfermedad	Características
Gammapatía monoclonal de significado incierto	• Proteína monoclonal sérica (tipo no IgM) < 3 g/dL • Células plasmáticas clonales en médula ósea < 10% • Ausencia de daño en órganos diana, como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas, atribuibles al trastorno proliferativo de células plasmáticas
Mieloma múltiple quiescente	• Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) ≥ 3 g/dL, o proteína monoclonal urinaria ≥ 500 mg/24 horas, o células plasmáticas clonales en médula ósea del 10-60% • Ausencia de eventos definitorios de mieloma o amiloidosis
Mieloma múltiple	1. Células plasmáticas clonales en la médula ósea ≥ 10% o plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia 2. Cualquiera de los siguientes eventos definitorios de mieloma: 2.1. Evidencia de daño en órganos diana atribuible al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente, específicamente: • Hipercalcemia: calcio sérico > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dL) por encima del límite superior de la normalidad o > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL) • Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina < 40 mL/min o creatinina sérica > 177 µmol/L (> 2 mg/dL) • Anemia: hemoglobina > 2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad o un valor de hemoglobina < 10 g/dL • Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en radiografía esquelética, tomografía computada o tomografía por emisión de positrones 2.2. Células plasmáticas clonales en la médula ósea ≥ 60% 2.3. Afectación: cociente de cadenas ligeras libres en suero no afectado ≥ 100 (la concentración de cadenas ligeras libres en la lesión afectada debe ser ≥ 100 mg/L) 2.4. Más de una lesión focal en estudios de resonancia magnética (de tamaño ≥ 5 mm)
Plasmocitoma	• Lesión solitaria de hueso o tejido blando comprobada por biopsia con evidencia de células plasmáticas clonales • Médula ósea normal sin evidencia de células plasmáticas clonales • Estudio esquelético y resonancia magnética o tomografía computada de columna y pelvis normales (excepto en caso de lesión solitaria primaria) • Ausencia de daño a órgano blanco, como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas atribuibles a un trastorno proliferativo de células linfoplasmáticas
Leucemia de células plasmáticas	• Cumple con los criterios diagnósticos de mieloma múltiple • 5% o más de células plasmáticas en el recuento diferencial de leucocitos en el frotis de sangre periférica convencional

Adaptado de las referencias 169 y 170.

mientras que en el plasmocitoma solitario óseo menor de 5 cm deben ser de 35-40 Gy. En el plasmocitoma solitario extramedular, las dosis recomendadas son de 40-50 Gy.[157]

El campo de tratamiento debe incluir todos los tejidos afectados identificados mediante imágenes, así como un margen de tejido sano de, al menos, 2 cm. Este margen es necesario debido al riesgo de extensión del tumor fuera del ámbito de radiación inicial, que puede aumentar la recurrencia de la enfermedad. En caso de plasmocitoma solitario óseo que afecte a las vértebras, el margen debe incluir, al menos, una vértebra sana a cada lado.[168]

Cirugía

La cirugía por sí sola no se considera una terapia estándar.[74,168] Sin embargo, principalmente los

plasmocitomas solitarios extramedulares de las vías respiratorias altas y bajas pueden tratarse únicamente con cirugía radical con excelentes resultados.[169]

Si bien la radiación se considera primero para los plasmocitomas solitarios extramedulares, en casos de columna inestable debe considerarse la estabilización quirúrgica previa al tratamiento con radioterapia.[169]

Quimioterapia

El papel de la quimioterapia en el tratamiento del plasmocitoma solitario es un tema muy controvertido porque la mayor parte de los estudios se hicieron antes de la aparición de los nuevos agentes y con muestras de tamaño pequeño. Pueden considerarse los regímenes indicados en el tratamiento del mieloma múltiple.[169]

Leucemia de células plasmáticas

La leucemia de células plasmáticas se define como la existencia de células plasmáticas en sangre periférica y se clasifica en primaria, que aparece *de novo* sin diagnóstico previo de mieloma, y secundaria, que se manifiesta en pacientes con mieloma múltiple resistente o recidivante.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de leucemia de células plasmáticas primaria debe hacerse un frotis de sangre periférica que demuestre 5% o más de células plasmáticas.[171,172]

Si bien la leucemia de células plasmáticas primaria comparte anomalías genómicas con el mieloma múltiple, su perfil genético, incluida la citogenética, es distinto al del mieloma múltiple de reciente diagnóstico. La incidencia de t(11;14), t(14;16), t(14;20), del(1p), del(13q), del(17p), ganancia de 1q e hipodiploidía es mayor en los pacientes con leucemia de células plasmáticas que en los sujetos con mieloma múltiple de reciente diagnóstico. Salvo la mayor frecuencia de t(11;14), la leucemia de células plasmáticas primaria muestra características citogenéticas similares a las del mieloma múltiple de reciente diagnóstico de alto riesgo.[172]

En la leucemia de células plasmáticas primaria, las células plasmáticas malignas suelen expresar marcadores plasmáticos, como CD38 y CD138. En comparación con el mieloma múltiple de reciente diagnóstico, las células de la leucemia de células plasmáticas primaria expresan con mayor frecuencia CD19, CD20, CD27, CD44 y CD45 y, con menor frecuencia, CD56, CD117 y el antígeno leucocitario humano DR.[172]

La edad de 60 años o más, un recuento de plaquetas $\leq 100 \times 10^9$/L y un recuento de células plasmáticas de sangre periférica $\geq 20 \times 10^9$/L se han identificado como predictores independientes de peor supervivencia.[173]

Tratamiento

Históricamente, la leucemia de células plasmáticas primaria se ha asociado con una alta mortalidad temprana y una supervivencia global extremadamente baja. La quimioterapia convencional contra el mieloma múltiple ha mostrado, en la leucemia de células plasmáticas primaria, una tasa de respuesta menor de 50% y una supervivencia global a 5 años menor del 10%. Los nuevos agentes para tratar el mieloma múltiple, como los anti-CD38, los inhibidores del proteasoma y los fármacos inmunomoduladores, han mejorado las tasas y la calidad de la respuesta, así como la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con la quimioterapia convencional, aunque no en la misma medida que en el mieloma múltiple resistente o recidivante, sobre todo cuando se integran en un programa de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.[172,174]

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

En la actualidad, los regímenes cuádruples basados en anti-CD38, que incluyen un anti-CD38, un inhibidor del proteasoma, un fármaco inmunomodulador y dexametasona, se recomiendan como terapia de primera línea óptima para los pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria. En los pacientes elegibles para TCPH (trasplante de células progenitoras hematopoyéticas), la primera opción sería una terapia cuádruple durante cuatro ciclos, seguida de un doble TCPH autólogo con melfalán en dosis altas (200 mg/m^2) como régimen de acondicionamiento en sujetos aptos de, hasta, 70 años de edad. Posteriormente, podría ser razonable realizar la consolidación con el mismo tratamiento de inducción, seguida de mantenimiento hasta la progresión o la falta de tolerabilidad (idealmente con un enfoque de doble fármaco, es decir, lenalidomida más carfilzomib o, preferiblemente, añadiendo un anti-CD38).[172,174]

Otra opción es la que se analizó en el ensayo de fase II EMN12/HOVON-129, que asignó a 61 pacientes con nuevo diagnóstico de leucemia de células plasmáticas primaria en cohortes específicas por edad. Los pacientes más jóvenes recibieron cuatro ciclos de inducción con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd), seguidos de un doble TCPH autólogo, cuatro ciclos de consolidación con KRd y mantenimiento con KR (carfilzomib y lenalidomida) hasta la progresión o la aparición de toxicidad inaceptable. Los pacientes mayores recibieron ocho ciclos de inducción con KRd, seguidos de mantenimiento con KR hasta la progresión o la aparición de toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión. Con una mediana de seguimiento de 43.5 meses (RIC: 27.7-67.8), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 15.5 meses (IC95%: 9.4-38.4) para los pacientes más jóvenes. En los pacientes mayores, la mediana de seguimiento fue de 32 meses (RIC: 24.7-34.6) y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 13.8 meses (IC95%: 9.2-35.5).[175] En los pacientes más jóvenes, la tasa de al menos respuesta parcial o mejor fue del 86%, la de respuesta parcial muy buena o mejor fue del 83% y la de respuesta completa fue del 50%; en los pacientes de mayor edad, las tasas fueron del 80, 68 y 36%, respectivamente.[175]

No existe evidencia sólida acerca del tratamiento de la leucemia de células plasmáticas primaria con los nuevos fármacos ni con terapia CAR-T.[172,174]

En los pacientes no elegibles para trasplante, las opciones para pacientes fit son terapia cuádruple (anti-CD38, inhibidor del proteasoma, fármaco inmunomodulador y dexametasona) o triple (anti-CD38, inhibidor del proteasoma o fármaco inmunomodulador y dexametasona). Otras opciones serían el tratamiento con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona o bortezomib, lenalidomida y dexametasona.[174]

La terapia CAR-T y los anticuerpos biespecíficos han demostrado una alta eficacia en el mieloma múltiple resistente o recidivante con tratamiento intensivo y son opciones terapéuticas prometedoras en pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria. En la práctica clínica diaria, estas terapias ya han demostrado una alta eficacia en la leucemia de células plasmáticas primaria resistente o recidivante.[172]

Administración de medicamentos bioequivalentes

En México, debido a los recursos limitados en el sistema de salud y el abasto de medicamentos, existen otras opciones terapéuticas para el tratamiento del mieloma múltiple, como los medicamentos genéricos que cumplen con la bioequivalencia respecto del fármaco de referencia. De acuerdo con la normativa, cuando se comprueba la bioequivalencia, el medicamento genérico es intercambiable.

Sin duda, los medicamentos genéricos pueden generar ahorros en el costo del tratamiento del mieloma múltiple y permitir una mayor cobertura de pacientes. Al indicarlos, es importante que el médico hematólogo esté informado de la regulación y la normatividad de los medicamentos genéricos usados en el mieloma múltiple, y del hecho de que la calidad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos genéricos están sustentadas con otro tipo de criterios técnicos-regulatorios diferentes de los del fármaco de referencia.

Por definición, la bioequivalencia se demuestra cuando dos medicamentos con el mismo principio activo muestran una biodisponibilidad semejante, generalmente evaluada en voluntarios sanos. Sin embargo, la equivalencia terapéutica es una definición clínica más amplia que la bioequivalencia, porque implica que dos medicamentos con el mismo principio activo producen la misma respuesta clínica y de seguridad en los pacientes con mieloma múltiple.

Los medicamentos genéricos indicados en el mieloma múltiple deben contar, al menos, con un estudio de equivalencia terapéutica y con documentos públicos que sustenten esa equivalencia y la intercambiabilidad del tratamiento como referencia para la consulta médica. En caso de que no esté disponible públicamente, se sugiere solicitar al fabricante o comercializador la evidencia de equivalencia terapéutica o de intercambiabilidad del medicamento genérico. La Norma Oficial Mexicana NOM177 vigente contempla distintos tipos de pruebas de intercambiabilidad (A, B o C) como evidencia científica.[176] **Cuadro 18**

En el caso de las soluciones inyectables, la autoridad sanitaria solicita el tipo de prueba A, además del certificado de buenas prácticas de fabricación de fármacos y medicamentos. Esto significa que los medicamentos genéricos inyectables están sustentados solo por evidencia técnica de fabricación. Por lo tanto, el grupo de consenso considera pertinente orientar los esfuerzos hacia un marco regulatorio integral que contemple pruebas regulatorias de tipo C para medicamentos oncohematológicos parenterales, con el objetivo de fortalecer la evaluación, la vigilancia y la calidad de los procesos implicados en este grupo de medicamentos. La prueba de intercambiabilidad de tipo C (bioequivalencia en voluntarios sanos) se considera el patrón de referencia de mayor robustez de acuerdo con la normativa vigente.

La retroalimentación estrecha entre la autoridad sanitaria y el médico hematólogo respecto de las notificaciones de falta de eficacia o de sospecha de reacciones adversas de los medicamentos administrados en el mieloma múltiple es fundamental, con el propósito de conocer los medicamentos de mejor calidad, eficacia y seguridad.

Recomendaciones

- Los medicamentos genéricos en el tratamiento del mieloma múltiple son una opción terapéutica para un sistema de salud sostenible en México. Es conveniente avanzar hacia una regulación que incluya la bioequivalencia terapéutica para demostrar la eficacia y la seguridad (100% de consenso).

CONCLUSIONES

Este consenso proporciona un marco de referencia estandarizado y válido al entorno clínico mexicano para el tratamiento integral del mieloma múltiple a través de la integración de la evidencia científica actual con la realidad clínica mexicana.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

Cuadro 18. Tipos de pruebas de intercambiabilidad como evidencia científica

Tipo	Evidencia requerida por la autoridad sanitaria	Evidencia científica
A	No requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia	Certificado de buenas prácticas de fabricación
B	Prueba de perfil de disolución	*In vitro:* liberación del fármaco
C	Prueba de bioequivalencia	En voluntarios sanos o pacientes, en su caso

Fuente: referencia 176.

DECLARACIONES

Material científico destinado a la educación médica-científica. No tiene contenido promocional y no pretende influir en la prescripción. Para cada información mencionada en este material, por favor asegúrese de seguir la aprobación regulatoria relacionada con el producto o molécula en su país. Puede variar en función de la normativa local.

Contribución de los autores

Aline Guillermina Ramírez Alvarado, Alfonso Orozco Collazo, Karla Alexandra Sánchez Hernández y José Luis Álvarez Vera: coordinación. Todos los autores participaron por igual en la investigación, análisis de la evidencia, sesiones de discusión, votación y formulación de las recomendaciones, así como en la revisión del manuscrito y aprobaron la versión final.

Financiamiento

Este consenso contó con el apoyo irrestricto de Johnson & Johnson, Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi, Takeda, Synthon, Bristol-Myers Squibb y Thermo Fisher. Las compañías participantes no intervinieron en la elaboración del contenido, el análisis de la evidencia ni en la redacción final del manuscrito.

Consideraciones éticas

No aplica. Este manuscrito corresponde a un consenso de opinión de expertos basado en la revisión de la bibliografía y no incluyó estudios en seres humanos ni en animales.

Declaración de consentimiento informado

No aplica.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Los autores declaran que este artículo no contiene estudios con sujetos humanos ni con animales realizados por alguno de los autores.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial en la elaboración de este manuscrito.

Conflictos de interés

Aline Guillermina Ramírez-Alvarado declara honorarios por asesorías a Johnson & Johnson, Sanofi, Takeda, Pfizer, Bristol Myers Squibb y GlaxoSmithKline; honorarios por conferencias con Johnson & Johnson, Sanofi, Takeda, Pfizer, Bristol Myers Squibb, Binding Site y GlaxoSmithKline; y honorarios por participación en protocolos de investigación de GlaxoSmithKline. Abdieel Esquivel Aguilar declara honorarios por asesorías y conferencias con AstraZeneca, Roche y Synthon, no relacionadas directamente con el diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple. Alfonso Orozco Collazo declara honorarios por asesorías a Johnson & Johnson, Synthon y Knight; y honorarios por conferencias con Johnson & Johnson y Takeda. Karla Alexandra Sánchez Hernández declara honorarios como conferencista de Johnson & Johnson, Roche, Pfizer, GlaxoSmithKline y Synthon. Juan Francisco Zazueta Pozos declara honorarios como conferencista de Johnson & Johnson, Pfizer y Sandoz; y participación en ensayos clínicos de MSD. El resto de los autores (Brenda Lizeth Acosta Maldonado, Martha Alvarado-Ibarra, José Luis Álvarez-Vera, Luara Luz Arana-Luna, Carolina Balderas-Delgado, Yael Cazares-Ordóñez, Carolina García-Castillo, Gregorio Ignacio-Ibarra, Marco Alejandro Jiménez-Ochoa, Félix Gibrant Márquez-Villegas, Deborah Martínez-Baños, Andrea Iracema Milan-Salvatierra, Jessica Nájera-Martínez, Itzel Verónica Pedraza Martínez, Alejandro Pérez-González, Christian Omar Ramos-Peñafiel, María Guadalupe Rodríguez-González, Ubaldo Rafael Valencia-Rocha, Yanet Ventura-Enríquez, Pedro Arturo Zárate Rodríguez) declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionados con esta publicación.

REFERENCIAS

3. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol 2025; 22 (9): 680-700. https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x
4. Arteaga-Gallegos IY, Ponce-Gallegos MA, Paz-Velarde BA, et al. Manifestación atípica de mieloma múltiple como causa poco frecuente de fiebre de origen desconocido. Rev Hematol Mex 2021; 22 (4): 240-245. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i4.7103

5. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2022; 97 (8): 1086-1107. http://dx.doi.org/10.1002/ajh.26590
6. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009; 23 (2): 215-24. https://doi.org/10.1038/leu.2008.307
7. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, et al. Rajkumar SV, Dispenzieri A. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem 2009; 55 (8): 1517-22. https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.126664
8. Bridoux F, Leung N, Nasr SH, et al. Kidney disease in multiple myeloma. La Presse Médicale 2025; 54 (1). https://doi.org/10.1016/j.lpm.2024.104264
9. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al.; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Nat Rev Nephrol 2011; 8 (1): 43-51. https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.168
10. Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, et al; International Myeloma Working Group. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol 2023; 24 (7): e293-e311. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00223-1
11. Ríos-Tamayo R, Krsnik I, Gómez-Bueno M, et al. AL amyloidosis and multiple myeloma: A complex scenario in which cardiac involvement remains the key prognostic factor. Life (Basel) 2023; 13 (7): 1518. https://doi.org/10.3390/life13071518
12. Sanchorawala V. Systemic light chain amyloidosis. N Engl J Med 2024; 390: 2295-307. https://doi.org/10.1056/NEJMra2304088
13. Das N, Dahiya M, Gupta R, Rai S, Singh S, Prajapati VK, et al. Flow cytometric immunophenotyping of plasma cells across the spectrum of plasma cell proliferative disorders: a fresh insight with pattern-based recognition. Cytometry B Clin Cytom 2022; 102 (4): 292-302. https://doi.org/10.1002/cyto.b.22062
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Multiple myeloma, Version 1.2025. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2025. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445
15. Kumar S, Kimlinger T, Morice W. Immunophenotyping in multiple myeloma and related plasma cell disorders. Best Pract Res Clin Haematol 2010; 23: 433-51. https://doi.org/10.1016/j.beha.2010.09.002
16. Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. Cytometry B Clin Cytom 2016; 90 (1): 61-72. https://doi.org/10.1002/cyto.b.21265
17. Turner R, Kalff A, Bergin K, et al. The Utility of Euroflow MRD Assessment in Real-World Multiple Myeloma Practice. Front Oncol 2022; 12: 820605. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.820605
18. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project J Clin Oncol 2022; JCO2102614. https://doi.org/10.1200/JCO.21.02614
19. Zanwar S, Rajkumar SV. Current risk stratification and staging of multiple myeloma and related clonal plasma cell disorders. Leukemia 2025; 39 (11): 2610-7. https://doi.org/10.1038/s41375-025-02654-y
20. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2025; 43 (24): 2739-2751. https://doi.org/10.1200/JCO-24-01893
21. Li Q, Ai L, Zuo L, et al. Circulating plasma cells as a predictive biomarker in multiple myeloma: an updated systematic review and meta-analysis. Ann Med 2024; 56 (1): 2338604. https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2338604
22. Baffour FI, Glazebrook KN, Kumar SK, Broski SM. Role of imaging in multiple myeloma. Am J Hematol 2020; 95 (8): 966-977. https://doi.org/10.1002/ajh.25846
23. Mellgard G, Gilligan M, Cliff ERS, et al. Risk stratification models overestimate progression risk in contemporary patients with smoldering multiple myeloma. Hemasphere 2024; 8 (3): e61. https://doi.org/10.1002/hem3.61
24. Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. Blood Cancer J 2022; 12: 129. https://doi.org/10.1038/s41408-022-00719-0
25. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. Blood Cancer J 2018; 8: 59. https://doi.org/10.1038/s41408-018-0077-4
26. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). Blood Cancer J 2020; 10 (10): 102. https://doi.org/10.1038/s41408-020-00366-3
27. Musto P, Engelhardt M, Caers J, et al. 2021 European Myeloma Network review and consensus statement on smoldering multiple myeloma: how to distinguish (and manage) Dr. Jekyll and Mr. Hyde. Haematologica 2021; 106 (11): 2799-2812. https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278519
28. Mateos MV, Hernández MT, Salvador C, et al. Lenalidomide-dexamethasone versus observation in high-risk smoldering myeloma after 12 years of median follow-up time: A randomized, open-label study. Eur J Cancer 2022; 174: 243-250. https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278519
29. Dimopoulos MA, Voorhees PM, Schjesvold F, et al.; AQUILA Investigators. Daratumumab or active monitoring for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 2025; 392 (18): 1777-1788. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409029
30. Mateos MV, Martínez-López J, Rodríguez Otero P, et al.; Spanish Myeloma Group (GEM-Pethema). Curative strategy for high-risk smoldering myeloma: carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) followed by transplant, KRd consolidation, and Rd maintenance. J Clin Oncol 2024; 42 (27): 3247-3256. https://doi.org/10.1200/JCO.23.02771
31. Kumar SK, Alsina M, LaPlant B, et al. Fixed duration therapy with daratumumab, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma:

results of the ASCENT trial. Blood 2022; 140: 1830-1832. https://doi.org/10.1182/blood-2022-168930
32. Perrot A. Evolving strategies in the management of transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Presse Med 2025; 54 (1): 104262. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2024.104262
33. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al.; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients with Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol 2014; 32 (6): 587-600. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.7934
34. Remenyi P, Varga G, Mikala G, et al. Early versus delayed autologous stem cell transplantation and interferon maintenance in multiple myeloma: Single-center experience of 18 years. Transplant Proc 2016; 48 (1): 177-84. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.12.031
35. Afram G, Chaireti R, Uttervall K, et al. Conditioning with melphalan 200 mg/m2 and subsequent ASCT improves progression-free and overall survival in elderly myeloma patients compared to standard of care. Eur J Haematol 2022; 109 (6): 749-754. https://doi.org/10.1111/ejh.13861
36. Pawlyn C, Cairns D, Menzies T, et al. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial. Haematologica 2022; 107 (1): 231-242. https://doi.org/10.3324/haematol.2020.262360
37. Yuan S, Wang S. How do we mobilize and collect autologous peripheral blood stem cells? Transfusion 2017; 57 (1): 13-23. https://doi.org/10.1111/trf.13868
38. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al; PERSEUS Trial Investigators. Daratumumab, Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2024; 390 (4): 301-313. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054
39. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394 (10192): 29-38. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1
40. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al; Intergroupe Francophone du Myélome, the Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology and the CASSIOPEIA Investigators. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2024; 25 (8): 1003-1014. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1
41. Landgren CO, Ye JC, Hillengass J, et al. Randomized, multicenter study of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) with or without daratumumab (D) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): the ADVANCE clinical trial. J Clin Oncol 2025; 43 (16 Suppl.): abstract 7503. https://doi.org/10.1182/blood-2020-142466
42. Touzeau C, Perrot A, Hulin C, et al. Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone with tandem transplant for high-risk newly diagnosed myeloma. Blood 2024; 143 (20): 2029-2036. https://doi.org/10.1182/blood.2023023597
43. Bhutani M, Robinson M, Foureau D, et al. MRD-driven phase 2 study of daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. Blood Adv 2025; 9 (3): 507-519. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014417
44. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, et al. Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol 2023; 10 (11): e890-e901. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00236-3
45. Leypoldt LB, Tichy D, Besemer B, et al. Isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for the treatment of high-risk newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Oncol 2024; 42 (1): 26-37. https://doi.org/10.1200/JCO.23.01696
46. Gay F, Roeloffzen W, Dimopoulos MA, et al. Results of the phase III randomized IsKia trial: isatuximab-carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone as pre-transplant induction and post-transplant consolidation in newly diagnosed multiple myeloma patients. Blood 2023; 142 (Suppl 1): 4. https://doi.org/10.1182/blood-2023-177546
47. Mai EK, Bertsch U, Pozek E, et al; German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) HD7 Investigators. Isatuximab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: Final part 1 analysis of the GMMG-HD7 trial. J Clin Oncol 2025; 43 (11): 1279-1288. https://doi.org/10.1200/JCO-24-02266
48. de Queiroz Crusoé E, Leal Ribeiro Dos Santos JS, de Andrade Santos J, et al.; GBRAM. Phase 2 trial of daratumumab, cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. Blood Neoplasia 2025; 2 (3): 100081. https://doi.org/10.1016/j.bneo.2025.100081
49. Kaiser MF, Hall A, Walker K, et al. Daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction and extended consolidation improves outcome in ultra-high-risk multiple myeloma. J Clin Oncol 2023; 41 (23): 3945-3955. https://doi.org/10.1200/JCO.22.02567
50. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. Blood 2016; 127 (21): 2569-74. https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-693580
51. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al.; DETERMINATION Investigators. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. N Engl J Med 2022; 387 (2): 132-147. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204925
52. Mina R, Musto P, Rota-Scalabrini D, et al. Carfilzomib induction, consolidation, and maintenance with or without autologous stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: pre-planned cytogenetic subgroup analysis of the randomised, phase 2 FORTE trial. Lancet Oncol 2023; 24 (1): 64-76. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00693-3

53. Gay F, Mina R. Are we ready for an MRD-driven approach in multiple myeloma? Blood 2025; 146 (1): 2-4. https://doi.org/10.1182/blood.2024028273
54. Perrot A, Lambert J, Hulin C, et al; MIDAS Study Group. Measurable Residual Disease-Guided Therapy in Newly Diagnosed Myeloma. N Engl J Med 2025; 393 (5): 425-437. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2505133
55. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. Lancet Oncol 2011; 12 (5): 431-40. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70081-X
56. Ailawadhi S, Lee HC, Omel J, et al. Impact of lenalidomide-bortezomib-dexamethasone induction on patients with newly diagnosed multiple myeloma and renal impairment: Results from the Connect® MM Registry. Blood Cancer J 2024; 14 (1): 198. https://doi.org/10.1038/s41408-024-01177-6
57. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. J Clin Oncol 2016; 34 (13): 1544-57. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0044
58. Bridoux F, Arnulf B, Karlin L, et al.; MYRE study group. Randomized trial comparing double versus triple bortezomib-based regimen in patients with multiple myeloma and acute kidney injury due to cast nephropathy. J Clin Oncol 2020; 38 (23): 2647-2657. https://doi.org/10.1200/JCO.20.00298
59. Kim EB, Malespini JE, Lei M, et al. Early daratumumab therapy improves renal outcomes in newly diagnosed patients with myeloma admitted with kidney injury Blood Adv 2025; 9 (13): 3129-3135. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025015901
60. Aureli A, Marziani B, Sconocchia T, et al. Challenges in multiple myeloma therapy in older and frail patients. Cancers (Basel) 2025; 17 (6): 944. https://doi.org/10.3390/cancers17060944
61. Smits F, Groen K, Levin MD, et al, et al. Beyond static measurements: dynamic frailty improves survival prediction in multiple myeloma. Blood 2025; 145 (5): 543-546. https://doi.org/10.1182/blood.2024025868
62. Mian H, Wildes TM, Vij R, et al. Dynamic frailty risk assessment among older adults with multiple myeloma: A population-based cohort study. Blood Cancer J 2023; 13 (1): 76. https://doi.org/10.1038/s41408-023-00843-5
63. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood 2015; 125 (13): 2068-74. https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-615187
64. Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. Leukemia 2020; 34 (1): 224-233. https://doi.org/10.1038/s41375-019-0539-0
65. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. J Clin Oncol 2018; 36 (22): 2326-2347. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8687
66. Extermann M. Integrating a geriatric evaluation in the clinical setting. Semin Radiat Oncol 2012; 22 (4): 272-6. https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.05.003
67. El-Jawahri A, LeBlanc T, VanDusen H, et al. Effect of inpatient palliative care on quality of life 2 weeks after hematopoietic stem cell transplantation: A randomized clinical trial. JAMA 2016; 316 (20): 2094-2103. https://doi.org/10.1001/jama.2016.16786
68. Rocque GB, Rasool A, Williams BR, et al. What is important when making treatment decisions in metastatic breast cancer? A qualitative analysis of decision-making in patients and oncologists. Oncologist 2019; 24 (10): 1313-1321. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0711
69. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. Nat Med 2025; 31 (4): 1195-1202. https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104823
70. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, , et al; IMROZ Study Group. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2024; 391 (17): 1597-1609. https://doi.org/10.1056/nejmoa2400712
71. Mateos MV, San-Miguel J, Cavo M, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone with or without daratumumab in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): final analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2025; 26 (5): 596-608. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(25)00018-x
72. Facon T, Cook G, Usmani SZ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. Leukemia 2022; 36 (4): 1066-1077. https://doi.org/10.1038/s41375-021-01488-8
73. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J 2020; 10 (5): 53. https://doi.org/10.1038/s41408-020-0311-8
74. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. Br J Haematol 2018; 182 (2): 222-230. https://doi.org/10.1111/bjh.15261
75. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood 2018; 131 (3): 301-310. https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-795047
76. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2025. J Natl Compr Canc Netw 2025; 23 (5): 132-140. https://doi.org/10.6004/jnccn.2025.0023
77. Manier S, Lambert J, Hulin C, et al. Safety and efficacy of a dexamethasone-sparing regimen with daratumumab and

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

lenalidomide in patients with frailty and newly diagnosed multiple myeloma (IFM2017-03): a phase 3, open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2025; 26 (10): 1323-1333. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(25)00280-3
78. Hwang A, Hayden P, Pawlyn C, et al. The role of maintenance therapy following autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: considerations on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Br J Haematol 2024; 204 (4): 1159-1175. https://doi.org/10.1111/bjh.19353
79. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. J Clin Oncol 2017; 35 (29): 3279-3289. https://doi.org/10.1200/jco.2017.72.6679
80. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol 2012; 30 (24): 2946-55. https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.6820
81. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. Leukemia 2018; 32 (2): 383-390. https://doi.org/10.1038/leu.2017.211
82. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINEMM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2019; 393: 253-264. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.087
83. Lai E, Soon YY, Lee ARYB, et al. Lenalidomide, ixazomib, or daratumumab maintenance therapy in multiple myeloma. Blood Neoplasia 2024; 1 (4): 100042. https://doi.org/10.1016/j.bneo.2024.100042
84. Partanen A, Waage A, Peceliunas V, et al. Ixazomib, Lenalidomide, and dexamethasone (IRD) treatment with cytogenetic risk-based maintenance in transplant-eligible myeloma: A phase 2 multicenter study by the Nordic Myeloma Study Group. Cancers (Basel) 2024; 16 (5): 1024. https://doi.org/10.3390/cancers16051024
85. Moreau P, Sonneveld P, Einsele H, et al. Subcutaneous daratumumab (Dara) + bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRd) with Dara + lenalidomide (DR) maintenance in transplant-eligible (TE) patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Analysis of sustained minimal residual disease negativity in the phase 3 PERSEUS trial. J Clin Oncol 2025; 43 (16): 7501. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.7501
86. Badros AZ, Foster L, Anderson Jr LD, et al. Daratumumab with lenalidomide as maintenance after transplant in newly diagnosed multiple myeloma: the AURIGA study. Blood 2025; 145 (3): 300-10. https://doi.org/10.1182/blood.2024025746
87. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22 (10): 1378-1390. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00428-9
88. Dytfeld D, Wróbel T, Jamroziak K, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexam- ethasone or lenalidomide alone as maintenance therapy after autologous stem- cell transplantation in patients with multiple myeloma (ATLAS): interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023; 24 (2): 139-150. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00738-0
89. Jakubowiak AJ, Wrobel T, Jamroziak K, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) as maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation (ASCT) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). J Clin Oncol 2025; 43 (16 suppl): 7535. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.7535
90. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv 2020; 4 (23): 5988-5999. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002827
91. André A, Montes L, Roos-Weil D, et al. Impact of second autologous stem-cell transplantation at relapsed multiple myeloma: a French multicentric real-life study. Hemasphere 2024; 8 (8): e106. https://doi.org/10.1002/hem3.106
92. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol 2016; 3: E340-E351. https://doi.org/10.1016/s2352-3026(16)30049-7
93. Goldschmidt H, Baertsch MA, Schlenzka J, et al.; German Myeloma Multicenter Group (GMMG). Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLApsE. Leukemia 2021; 5 (4): 1134-1144. https://doi.org/10.1038/s41375-020-0948-0
94. Mavrothalassitis E, Triantafyllakis K, Malandrakis P, et al. Current treatment strategies for multiple myeloma at first relapse. J Clin Med 2025; 14 (5):1655. https://doi.org/10.3390/jcm14051655
95. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol 2021; 22 (3): e105-e118. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30559-3
96. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia 2019; 33 (9); 2266-2275. https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7
97. Hungria V, Robak P, Hus M, et al.; DREAMM-7 Investigators. Belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2024; 391 (5): 393-407. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405090

98. Dimopoulos MA, Beksac M, Pour L, et al; DREAMM-8 Investigators. Belantamab mafodotin, pomalidomide, and dexamethasone in multiple myeloma. N Engl J Med 2024; 391 (5): 408-421. https://doi.org/10.1056/nejmoa2403407
99. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or Standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2023; 389 (4): 335-347. https://doi.org/10.1056/nejmoa2303379
100. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2020; 396 (10262): 1563-1573. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32292-3
101. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372 (2): 142-52. https://doi.org/10.1056/nejmoa1411321
102. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2018; 19 (7): 953-964. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30354-1
103. Dimopoulos MA, Coriu D, Delimpasi S, et al. A.R.R.O.W.2: once- *vs* twice-weekly carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Adv 2024; 8 (19): 5012-5021. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013101
104. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 374 (17): 1621-34. https://doi.org/10.1056/nejmoa1516282
105. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al; ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 373 (7): 621-31. https://doi.org/10.1056/nejmoa1505654
106. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. Blood Cancer J 2020; 10 (9): 91. https://doi.org/10.1038/s41408-020-00357-4
107. Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. Blood 2016; 127 (23): 2833-40. https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-694604
108. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2018; 379 (19): 1811-1822. https://doi.org/10.1056/nejmoa1805762
109. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21 (12): 1630-1642. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30525-8
110. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): final overall survival results from a randomised, phase 3 study. Lancet Haematol 2025; 12 (8): e574-e587. https://doi.org/10.1016/s2352-3026(25)00139-5
111. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. Haematologica 2018; 103 (12): 2088-2096. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.194282
112. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Overall survival with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (POLLUX): A randomized, open-label, phase III trial. J Clin Oncol 2023; 41 (8): 1590-1599. https://doi.org/10.1200/jco.22.00940
113. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica 2018; 103 (12): 2079-2087. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.194118
114. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2020; 396 (10245): 186-197. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30734-0
115. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. Blood Adv 2023; 7 (14): 3739-3748. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010026
116. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al; APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22 (6): 801-812. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00128-5
117. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (APOLLO): extended follow up of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol 2023; 10 (10): e813-e824. https://doi.org/10.1016/s2352-3026(23)00218-1
118. Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized phase 3 study. Blood Cancer J 2023; 13 (1): 72. https://doi.org/10.1038/s41408-023-00797-8
119. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al; ICARIA-MM study group. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394 (10214): 2096-2107. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.64

120. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Leukemia 2022; 36 (5): 1371-1376. https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2
121. Weisel K, Mateos MV, Garcia M, et al. Standard of care (SOC) outcomes in the last 3 years in patients with triple-class exposed (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): the first pooled analysis of LocoMMotion and MoMMent trials. Clin Lymph Myel Leuk 2023; 23: S217-S218. https://doi.org/10.1016/S2152-2650(23)01943-2
122. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. J Clin Oncol 2023; 41 (6): 1265-1274. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00842
123. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2021; 384 (8): 705-716. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850
124. Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, et al. Ide-cel vs standard regimens in triple-class-exposed relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa-3 analyses. Blood 2024; 144 (23): 2389-2401. https://doi.org/10.1182/blood.2024024582
125. Fernández de Larrea C, Oliver-Caldés A, González De La Calle V, et al. Long-term follow-up of ARI0002h (cesnicabtagene autoleucel), an academic point-of-care B-cell maturation antigen (BCMA)-directed chimeric antigen receptor (CAR) T-cell strategy: activity and safety after fractionated initial therapy and booster dose in 60 patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). J Clin Oncol 2024; 42 (16 Suppl): 7544.
126. Garfall AL, Garfall AL, Nooka AK, et al. Long-term follow-up from the phase 1/2 MajesTEC-1 trial of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [abstract]. J Clin Oncol 2024; 42: 7540. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7540
127. Prince HM, Bahlis NJ, Rodríguez-Otero P, et al. MagnetisMM-3: long-term update and efficacy and safety of less frequent dosing of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [abstract]. Blood 2024; 144 (Suppl.): 4738. https://doi.org/10.1182/blood-2024-208192
128. Bumma N, Richter J, Jagannath S, et al. Linvoseltamab for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2024; 42 (22): 2702-2712. https://doi.org/10.1200/JCO.24.0100
129. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. N Engl J Med 2022; 387 (24): 2232-2244. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204591
130. Chari A, Touzeau C, Schinke C, et al. Safety and activity of talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MonumenTAL-1): a multicentre, open-label, phase 1-2 study. Lancet Haematol 2025; 12 (4): e269-e281. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00385-5
131. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, et al; HORIZON (OP-106) Investigators. Melflufen and dexamethasone in heavily pretreated relapsed and refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2021; 39 (7): 757-767. https://doi.org/10.1200/JCO.20.02259
132. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, et al; OCEAN (OP-103) Investigators. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol 2022; 9 (2): e98-e110. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00381-1
133. Lonial S, Popat R, Hulin C, et al. Iberdomide plus dexamethasone in heavily pretreated late-line relapsed or refractory multiple myeloma (CC-220-MM-001): a multicentre, multicohort, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Haematol 2022; 9 (11): e822-e832. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00290-3
134. Richardson PG, Trudel S, Popat R, et al; CC-92480-MM-001 Study Investigators. Mezigdomide plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2023; 389 (11): 1009-1022. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303194
135. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25 (4): 625-638. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758
136. Grupo Español de Linfomas / Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Guía de manejo de Anticuerpos Biespecíficos en Linfomas No Hodgkin B. Madrid: GELTAMO; 2025. https://www.geltamo.com/descargas/solicitud-descarga/296-guia-anticuerpos-biespecificos-pdf-1/fil.
137. Lancman G, Song K, White D, et al. Recommendations for the effective use of T-cell–redirecting therapies: a Canadian consensus statement. Front Oncol 2024; 14: 1446995. https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1446995
138. Braun A, Gouni S, Pulles A, et al. Bispecific antibody use in patients with lymphoma and multiple myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2024; 44 (3): e433516. https://doi.org/10.1200/EDBK_433516
139. Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. Blood 2024; 143 (16): 1565-1575. https://doi.org/10.1182/blood.2023022432
140. Pan D, Richter J. Management of toxicities associated with BCMA, GPRC5D, and FcRH5-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma. Curr Hematol Malig Rep 2024; 19 (6): 237-245. https://doi.org/10.1007/s11899-024-00740-z
141. Martin TG, Mateos MV, Nooka A, et al. Detailed overview of incidence and management of cytokine release syndrome observed with teclistamab in the MajesTEC-1 study of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Cancer 2023; 129 (13): 2035-2046. https://doi.org/10.1002/cncr.34756
142. Elmeliegy M, Viqueira A, Vandendries E, et al. dose optimization of elranatamab to mitigate the risk of cytokine release syndrome in patients with multiple myeloma. Target Oncol 2025; 20 (2): 349-359. https://doi.org/10.1007/s11523-025-01134-8
143. Kowalski A, Lykon J, Diamond B, et al. Tocilizumab prophylaxis for patients with multiple myeloma treated with

bispecific antibodies. Blood Adv 2025; 9 (19): 4979-4986. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016911
144. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. Lancet Haematol 2022; 9 (2): e143-e161. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00283-0
145. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, et al; TEAMM Trial Management Group and Trial Investigators. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20 (12): 1760-1772. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30506-6
146. Richardson T, Schütte D, Kobbe G, et al. Characteristics of infections after BCMA-directed CAR T-cell therapy for multiple myeloma: a real-world analysis. Blood Adv 2025; 9 (6): 1370-1375. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024015008
147. Wang Y, Li C, Xia J, et al. Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Adv 2021; 5 (23): 5290-5299. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004603
148. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, et al. IVIg use associated with ten-fold reduction of serious infections in multiple myeloma patients treated with anti-BCMA bispecific antibodies. Blood Cancer Discov 2023; 4 (6): 440-451. https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-23-0049
149. Mohan M, Szabo A, Cheruvalath H, et al. Effect of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Supplementation on infection-free survival in recipients of BCMA-directed bispecific antibody therapy for multiple myeloma. Blood Cancer J 2025; 15 (1): 74. https://doi.org/10.1038/s41408-025-01282-0
150. Frerichs KA, Verkleij CPM, Mateos MV, et al. Teclistamab impairs humoral immunity in patients with heavily pretreated myeloma: importance of immunoglobulin supplementation. Blood Adv 2024; 8 (1): 194-206. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011658
151. Chari A, Krishnan A, Rasche L, et al. Clinical management of patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with talquetamab. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2024; 24 (10): 665-693.e14. https://doi.org/10.1016/j.clml.2024.05.003
152. Laheij AMGA, van de Donk NWCJ. Characterization of dysgeusia and xerostomia in patients with multiple myeloma treated with the T-cell redirecting GPRC5D bispecific antibody talquetamab. Support Care Cancer 2023; 32 (1): 20. https://doi.org/10.1007/s00520-023-08233-0
153. Sandahl T, Rattu MA, Jiang G, et al. Management of patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with talquetamab: Highlights from pharmacists' perspectives. J Adv Pract Oncol 2025; 6: 1-16. https://doi.org/10.6004/jadpro.2025.16.7.15
154. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. Leukemia 2021; 35 (1): 31-44. https://doi.org/10.1038/s41375-020-01016-0
155. Pop V, Parvu A, Craciun A, et al. Modern markers for evaluating bone disease in multiple myeloma (Review). Exp Ther Med 2021; 22 (5): 1329. https://doi.org/10.3892/etm.2021.10764
156. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, et al; Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol 2021; 22 (3): e119-e130. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30559-3
157. Gundesen MT, Schjesvold F, Lund T. Treatment of myeloma bone disease: when, how often, and for how long? J Bone Oncol 2025; 52: 100680. https://doi.org/10.1016/j.jbo.2025.100680
158. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2018; 19 (3): 370-381. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30072-X
159. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, et al. Radiation therapy for solitary plasmacytoma and multiple myeloma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018; 101 (4): 794-808. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.009
160. Elhammali A, Amini B, Ludmir EB, et al. New paradigm for radiation in multiple myeloma: lower yet effective dose to avoid radiation toxicity. Haematologica 2020; 105 (7): e355-e357. https://doi.org/10.3324/haematol.2019.235804
161. Frenzel L, Decaux O, Macro M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and multiple myeloma patients in real-life: Results of a large survey and clinical guidance recommendations from the IFM group. Thromb Res 2024; 233: 153-164. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.11.021
162. Thalambedu N, Al Hadidi S. Thromboprophylaxis in multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2022; 63 (12): 2807-2815. https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2092856
163. Falanga A, Giaccherini C. VTE prophylaxis in multiple myeloma. Blood 2022; 140 (23): 2413-2414. https://doi.org/10.1182/blood.2022017517
164. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. Am J Hematol 2019; 94 (11): 1176-1184. https://doi.org/10.1002/ajh.25603
165. Li A, Wu Q, Luo S, et al. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple myeloma. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17 (7): 840-847. https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7273
166. Chalayer E, Frere C, Daguenet E, et al. Thromboembolism in transplant-ineligible multiple myeloma patients on triplet/quadruplet therapy: a post hoc analysis of BENEFIT trial. J Thromb Haemost 2025; 23 (10): 3220-3230. https://doi.org/10.1016/j.jtha.2025.06.012
167. NCCN Guidelines Version 2.2026 Multiple Myeloma. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445
168. Zheng Y, Huang S, Xie B, et al. Cardiovascular Toxicity of Proteasome Inhibitors in Multiple Myeloma Therapy.

Curr Probl Cardiol 2023; 48 (3): 101536. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101536
169. De la Peña-Celaya JA, Aguilar-Luevano J, Alcivar-Cedeño LM, et al. Consenso Mexicano de Mieloma Múltiple. Gac Med Mex 2020; 156 (Supl. 2): 1-49. https://doi.org/10.24875/GMM.M20000393
170. Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. J Hematol Oncol 2018; 11 (1): 10. https://doi.org/10.1186/s13045-017-0549-1
171. Hatipoğlu U, Seyhan M, Ulas T, et al. Solitary plasmacytomas: Current status in 2025. Hematol Rep 2025; 17 (4): 32. https://doi.org/10.3390/hematolrep17040032
172. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15 (12): e538-48. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5
173. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J 2021; 11 (12): 192. https://doi.org/10.1038/s41408-021-00587-0
174. Hanamura I, Karnan S, Ota A, Takami A. Primary plasma cell leukemia: recent advances in molecular understanding and treatment approaches. Int J Mol Sci 2025; 26 (13): 6166. https://doi.org/10.3390/ijms26136166
175. Jurczyszyn A, Radocha J, Davila J, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. Br J Haematol 2018; 180 (6): 831-839. https://doi.org/10.1111/bjh.15092
176. Musto P, Engelhardt M, van de Donk NWCJ, et al. European Myeloma Network Group review and consensus statement on primary plasma cell leukemia. Ann Oncol 2025; 36 (4): 361-374. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.01.022
177. van de Donk NWCJ, Minnema MC, van der Holt B, et al. Treatment of primary plasma cell leukaemia with carfilzomib and lenalidomidebased therapy (EMN12/HOVON-129): final analysis of a nonrandomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2023; 24 (10): 1119-1133. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00405-9
178. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Diario Oficial de la Federación. 20 de septiembre de 2013. https://sidof.segob.gob.mx/notas/docFuente/5314833

Artículo original
Rev Hematol Mex 2026; 2: e46.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.46

Repercusión de la deficiencia de hierro en la agudización de la insuficiencia cardiaca en pacientes atendidos en un hospital de segundo nivel de León, Guanajuato

Impact of iron deficiency on the worsening of heart failure in patients cared at a second level hospital in Leon, Guanajuato.

Héctor Alejandro González Zepeda,[1] Jorge Alejandro Morales Treviño,[1] Jorge Alberto Jauregui Higuera,[1] José Luis Obregón Zapata,[1] Marisol Silva Vera[2]

Resumen

OBJETIVO: Establecer la relación entre la deficiencia de hierro y las agudizaciones en pacientes con insuficiencia cardiaca.
MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio longitudinal, analítico y comparativo, efectuado de enero a diciembre de 2024, en pacientes derechohabientes del IMSS con insuficiencia cardiaca crónica, mayores de 18 años, acorde con las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021. Los pacientes se dividieron en dos grupos: uno con deficiencia de hierro (ferritina menor de 100 ng/mL o 100-299 ng/mL con saturación de transferrina menor del 20%) y otro sin deficiencia, con o sin anemia. Se excluyeron los pacientes con causas secundarias de anemia. Se utilizó muestreo no probabilístico.
RESULTADOS: Se incluyeron 134 pacientes, 67 por grupo. Los hallazgos mostraron una estrecha correlación entre la deficiencia de hierro y la frecuencia de agudizaciones cardiacas (r = 0.181, p = 0.036), así como un deterioro en la clase funcional (r = -0.299, p = 0.000), evaluada mediante la clasificación NYHA (r = 0.379, p = 0.000).
CONCLUSIONES: La corrección temprana de la deficiencia de hierro mejora el pronóstico cardiovascular y reduce los costos en salud.
PALABRAS CLAVE: Deficiencia de hierro; insuficiencia cardiaca; ferritina; anemia.

Abstract

OBJECTIVE: To establish the relationship between iron deficiency and exacerbations in patients with heart failure.
MATERIALS AND METHODS: A longitudinal, analytical, and comparative study was conducted from January to December 2024 in insured patients with chronic heart failure, aged 18 years or older, according to the 2021 guidelines of the European Society of Cardiology. Patients were divided into two groups: one with iron deficiency (ferritin < 100 ng/mL or 100-299 ng/mL with transferrin saturation < 20%) and another without deficiency, with or without anemia. Patients with secondary causes of anemia were excluded. Non-probabilistic sampling was employed.
RESULTS: There were included 134 patients, 67 in each group. The findings showed a strong correlation between iron deficiency and the frequency of cardiac exacerbations (r = 0.181, p = 0.036), as well as a deterioration in functional class (r = -0.299, p = 0.000), assessed by the NYHA classification (r = 0.379, p = 0.000).
CONCLUSIONS: Early correction of iron deficiency could improve cardiovascular prognosis and reduce healthcare costs.
KEYWORDS: Iron deficiency; Heart failure; Ferritin; Anemia.

[1] Hospital General Regional 58, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México.
[2] División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Universidad de Guanajuato, Campus Celaya-Salvatierra, Guanajuato, México.

Recibido: 2 de junio 2025
Aceptado: 4 de enero 2026

Correspondencia
Marisol Silva Vera
msilva@ugto.mx

Este artículo debe citarse como: González-Zepeda HA, Morales-Treviño JA, Jauregui-Higuera JA, Obregón-Zapata JL, Silva-Vera M. Repercusión de la deficiencia de hierro en la agudización de la insuficiencia cardiaca en pacientes atendidos en un hospital de segundo nivel de León, Guanajuato. Hematol Méx 2026; 2: e46.

ANTECEDENTES

La deficiencia de hierro se define como una concentración de ferritina sérica menor de 100 ng/mL o de 100-299 ng/mL con una saturación de transferrina menor del 20%, que puede acompañarse o no de anemia, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una concentración de hemoglobina menor de 13 g/dL en hombres y de 12 g/dL en mujeres.[1] La insuficiencia cardiaca es un síndrome ocasionado por una disfunción cardiaca estructural o funcional.[2]

La deficiencia de hierro es una de las carencias nutricionales más comunes en todo el mundo;[4] alcanza una prevalencia del 30 al 50% en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica[3] y es la causa principal de anemia en estos pacientes, independientemente del sexo, la raza y la función de eyección del ventrículo izquierdo. Hasta en un 40% de estos pacientes prevalece la deficiencia de hierro sin anemia y en pacientes con agudización de la insuficiencia cardiaca puede detectarse hasta en el 80% de los casos. Se ha demostrado una asociación entre la deficiencia de hierro, el estado funcional y la capacidad de ejercicio, así como mayor grado de remodelado cardiaco y mayor riesgo de reingreso por insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular.[5]

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio longitudinal, analítico y comparativo, enfocado en una población de pacientes derechohabientes que cumplían criterios de inclusión rigurosos, efectuado en el Hospital General Regional 58 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ubicado en León, Guanajuato. La investigación se inició tras la aprobación del protocolo R-2024-1009-035 por parte del Comité Institucional.

Criterios de inclusión: individuos de uno y otro sexo, mayores de 18 años, diagnosticados clínicamente con insuficiencia cardiaca crónica según las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021.

Criterios de exclusión: pacientes hospitalizados por razones distintas a la insuficiencia cardiaca agudizada, incluidos sujetos con causas secundarias de anemia: enfermedad renal crónica en estadio *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) 3a, sangrado digestivo alto o bajo, cáncer, anemia por deficiencia de vitamina B_{12} o folatos, cirrosis hepática, uso de eritropoyetina, antecedentes de transfusiones recientes y hemocromatosis.

La población se dividió en dos grupos: uno con deficiencia de hierro, definida como ferritina sérica menor de 100 ng/mL o en el intervalo de 100-299 ng/mL con saturación de transferrina menor del 20%, y otro sin deficiencia de hierro, con o sin anemia (hemoglobina menor de 13 g/dL en hombres y de 12 g/dL en mujeres).

La variable independiente fue la deficiencia de hierro, que se utilizó para clasificar a los pacientes en diferentes grupos. La variable dependiente fue la frecuencia o cantidad de agudizaciones de la insuficiencia cardiaca, que se midió en función de cómo varía en relación con la existencia o ausencia de deficiencia de hierro.

Los grupos se parearon por edad, sexo y comorbilidades. Todos los participantes tuvieron agudización de la insuficiencia cardiaca, caracterizada por la aparición o el deterioro de síntomas que requirieron hospitalización.

Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó el muestreo no probabilístico, consecutivo, utilizando la calculadora estadística con clave PAPIME PE209222, creada por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Se usaron pruebas estadísticas para la correlación de dos variables, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson en caso de que los

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.46

datos mostraran una distribución normal, y el coeficiente de correlación de Spearman si la distribución era no normal. Los resultados se analizaron mediante estadísticas descriptivas con el programa SPSS versión 25 (*Statistical Package for the Social Sciences*). Los valores de R se interpretaron de la siguiente manera: un valor de 0 a 0.10 indicó una correlación inexistente; de 0.10 a 0.29 una correlación débil; de 0.30 a 0.50 una correlación moderada, y de 0.50 a 1.00 una correlación fuerte.

Esta investigación estuvo sujeta a normas éticas establecidas por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki, además de los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 67 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca para cada grupo (muestra total: 134 pacientes), con un nivel de confianza del 95% y poder estadístico del 80%. El 55.9% de los pacientes eran hombres. La edad promedio fue de 65.65 ± 14.83 años. La prevalencia de la anemia fue del 53.7%. Respecto de la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA), un 96.3% de la muestra total se clasificó entre las clases II y III, es decir, el mayor porcentaje de los pacientes mostró síntomas de insuficiencia cardiaca moderados a severos, y solo el 3.7% estaba en la fase más avanzada de la enfermedad.

Al comparar los resultados por sexo, se identificó que los hombres mostraron una media de hemoglobina significativamente mayor que la de las mujeres, así como una concentración de ferritina también significativamente más alta. Por el contrario, si bien las mujeres tienen concentraciones de hierro sérico más bajas que los hombres, no se encontraron diferencias significativas en este aspecto. **Cuadro 1**

Las concentraciones de péptido natriurético tipo B fueron significativamente más altas en el grupo con deficiencia de hierro (**Cuadro 2**). Se llevó a cabo la prueba estadística del coeficiente de correlación de Pearson para las variables estudiadas. A medida que aumentaba la edad, se observó una disminución en las concentraciones de hemoglobina ($r = -0.206$, $p = 0.017$), hematocrito ($r = -0.225$, $p = 0.009$) y saturación de transferrina ($r = -0.189$, $p = 0.029$), lo que sugiere un deterioro en el estado hematológico de los adultos mayores. Sin embargo, la agudización de la insuficiencia cardiaca mostró una correlación positiva con la edad ($r = 0.181$, $p = 0.036$).

Además, se encontró una correlación negativa significativa entre el péptido natriurético tipo B y la edad ($r = -0.299$, $p = 0.000$). Las correlaciones negativas de la ferritina con el péptido natriurético tipo B ($r = -0.295$, $p = 0.001$), la agudización ($r= -0.616$, $p = 0.000$) y la clasificación funcional NYHA ($r = -0.214$, $p = 0.013$) también fueron relevantes. Hubo una correlación positiva entre la agudización y la clasificación NYHA ($r = 0.379$, $p = 0.000$). **Figura 1**

DISCUSIÓN

La relación entre la deficiencia de hierro y las concentraciones elevadas de péptido natriurético tipo B sugiere que el tratamiento de la deficiencia de hierro es un enfoque benéfico en los pacientes con insuficiencia cardiaca, que mejora considerablemente la función cardiaca y la calidad de vida. Además, resalta el efecto de solicitar los parámetros hematológicos de manera periódica.

Los resultados destacan la complejidad del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca y la necesidad de un enfoque multidisciplinario que evalúe las diferencias de género y las comorbilidades relacionadas, como la deficiencia de hierro. Asimismo, la vigilancia de la clasificación NYHA y los episodios de

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes por sexo

Variable	Hombres (n = 75)	Mujeres (n = 59)	p
Edad, años	64.22 ± 14.96	67.47 ± 14.58	0.208
Hemoglobina, g/dL	13.29 ± 2.70	11.70 ± 2.10	0.000*
Hematocrito, %	41.66 ± 8.70	36.28 ± 6.90	0.000*
Hierro sérico, µg/dL	87.61 ± 19.52	81.91 ± 24.89	0.140
Ferritina, ng/mL	244.12 ± 105.83	198.04 ± 93.78	0.010*
Saturación de transferrina, %	21.01 ± 4.36	19.82 ± 5.03	0.149
Péptido natriurético tipo B, pg/mL	1341 ± 1078	1704 ± 1349	0.086

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.
* $p < 0.05$.

Cuadro 2. Comparación de las variables relacionadas con la deficiencia de hierro

Variable	Sin deficiencia de hierro (n = 67)	Con deficiencia de hierro (n = 67)	p
Edad, años	62.31 ± 14.0	69.00 ± 14.98	0.009*
Hemoglobina, g/dL	14.27 ± 1.97	10.91 ± 1.90	0.000*
Hematocrito, %	44.32 ± 34.25	34.25 ± 6.40	0.000*
Hierro sérico, µg/dL	93.46 ± 17.33	26.74 ± 23.36	0.000*
Ferritina, ng/mL	301.87 ± 60.06	80.80 ± 13.35	0.000*
Saturación de transferrina, %	34.24 ± 3.40	16.74 ± 2.10	0.000*
Péptido natriurético tipo B, pg/mL	1241 ± 808.56	1760 ± 1476	0.013*

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.
* $p < 0.05$.

agudización pueden ayudar a personalizar el tratamiento y mejorar la atención del paciente. Se sugiere que los estudios futuros se enfoquen en la interacción de estas variables y su repercusión en el pronóstico de los pacientes en hospitales de segundo y tercer nivel, con el objetivo de mejorar su atención y pronóstico. Esta acción clínica podría tener un efecto significativo en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

En la actualidad no contamos con datos epidemiológicos mexicanos que contextualicen el efecto de las diversas comorbilidades, como la deficiencia de hierro, en los pacientes con insuficiencia cardiaca;[6] sin embargo, en todo el mundo se han publicado múltiples estudios en los que el tratamiento con hierro parenteral mejora el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca.[7] Estos resultados indican un mayor estrés cardiaco o una función cardiaca afectada entre los pacientes con deficiencia de hierro, incluso en pacientes con fracción de eyección mejorada. Diversos autores señalan que la deficiencia de hierro no solo contribuye a la anemia, sino que también influye en la alta necesidad de oxígeno en torno al miocardio y la carga hemodinámica.[8]

La correlación negativa entre las concentraciones de hemoglobina y el péptido natriurético tipo B sugiere que las concentraciones más altas de hemoglobina se asocian con menor estrés cardiaco.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.46

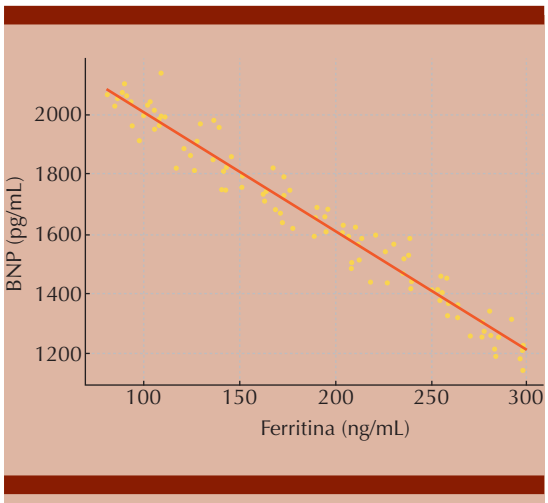


Figura 1. Diagrama de dispersión que muestra la relación entre las concentraciones de ferritina y péptido natriurético tipo B (BNP). La línea de regresión roja indica una tendencia negativa: a mayor ferritina, menor péptido natriurético tipo B, consistente con la correlación reportada (r = -0.295).

Este hallazgo es consistente con estudios previos que indican que la anemia contribuye a un aumento en la carga hemodinámica del corazón y que las concentraciones de hemoglobina deben tenerse en cuenta en la interpretación del NT-proBNP en adultos mayores hospitalizados.[9] La fuerte correlación negativa entre la ferritina y la agudización sugiere que los pacientes con mejores reservas de hierro tienen menos episodios de descompensación, lo que resalta la importancia de mantener adecuadas las concentraciones de hierro.

CONCLUSIONES

La corrección temprana de la deficiencia de hierro mejora el pronóstico cardiovascular y reduce los costos en salud. Deben considerarse las limitaciones del estudio porque el tamaño de la muestra es insuficiente para generalizar los resultados a toda la población de pacientes con insuficiencia cardiaca, así como por no utilizar un análisis multivariado. Además, al tratarse de un estudio observacional, se establecen solo correlaciones y no puede inferirse causalidad entre las variables.

DECLARACIONES

Conflictos de interés

Ninguno.

Financiamiento

Ninguno.

Contribución de los autores

Héctor Alejandro González Zepeda: conceptualización. *Jorge Alejandro Morales Treviño:* metodología. *Marisol Silva Vera:* software. *José Luis Obregón Zapata:* validación. *Jorge Alejandro Morales Treviño y Marisol Silva Vera:* análisis formal. *José Luis Obregón Zapata y Jorge Alberto Jauregui Higuera:* investigación. *Jorge Alberto Jauregui Higuera:* análisis de datos. *Héctor Alejandro González Zepeda y Jorge Alejandro Morales Treviño:* escritura-preparación del borrador. *Jorge Alejandro Morales Treviño:* escritura-revisión y edición.

REFERENCIAS

1. Gattermann N, Muckenthaler MU, Kulozik AE, et al. The evaluation of iron deficiency and iron overload. Dtsch Arztebl Int 2021; 118 (49): 847-856. https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0290
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2024;45(1):53. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad613
3. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, et al. Iron deficiency in heart failure. ESC Heart Fail 2021; 8 (4): 2368-2379. https://doi.org/10.1002/ehf2.13265
4. Speranza M, Gómez-Mesa JE, Fairman E, et al. Consensus document on anemia and iron deficiency in heart failure: Consejo Interamericano de Falla Cardiaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) of the Interamerican Society of Cardiology (IASC). Arch Cardiol Mex 2023; 93 (Supl): 27-38. https://doi.org/10.24875/ACM.23000060
5. Anker SD, Karakas M, Mentz RJ, et al. Systematic review and meta-analysis of intravenous iron therapy for patients with heart failure and iron deficiency. Nat Med 2025; 31 (8): 2640-2646. https://doi.org/10.1038/s41591-025-03671-1
6. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al; IRONMAN Study Group. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label,

blinded-endpoint trial. Lancet 2022; 400 (10369): 2199-2209. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02083-9

7. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet 2021; 398 (10315): 1964. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02492-2
8. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. J Am Coll Cardiol 2008; 52 (7): 501-11. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.044
9. Lelli D, Antonelli Incalzi R, Pedone C. Hemoglobin concentration influences n-terminal pro b-type natriuretic peptide levels in hospitalized older adults with and without heart failure. J Am Geriatr Soc 2017; 65 (11): 2369-2373. https://doi.org/10.1111/jgs.14959

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.46

Editorial
Rev Hematol Mex 2026; 2: e45.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.45

Dara-VRd o Dara-Rd en primera línea en pacientes con mieloma no elegibles a trasplante. Una reflexión acerca de los estudios MAIA y CEPHEUS

Dara-VRd or Dara-Rd as first-line treatment in myeloma patients ineligible for transplantation. A reflection on the MAIA and CEPHEUS studies.

David Garrido,[1] Johanna Rojas,[2] Sergio Lopresti[3]

Durante las dos últimas décadas, los avances diagnósticos y terapéuticos han ampliado de forma sustancial la supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple; sin embargo, la enfermedad continúa siendo esencialmente incurable. La presión por prolongar el control clonal ha impulsado el desarrollo de nuevas moléculas, inicialmente reservadas para contextos de recaída o resistencia y, una vez probada su eficacia, incorporadas progresivamente a la primera línea. Tal es el caso de daratumumab, anticuerpo monoclonal anti-CD38 que se ha convertido en el pilar de los esquemas de inducción.

Al considerar que la eficacia terapéutica decrece con cada línea sucesiva, la estrategia de usar los agentes más potentes desde el diagnóstico busca maximizar la profundidad de la respuesta inicial y mitigar la aparición de resistencia tumoral.

Fonseca y su grupo demostraron que la exposición temprana a daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd) prolonga la mediana de supervivencia global entre 2.5 y 3.5 años frente a posponer los esquemas con daratumumab hasta la segunda línea, después de bortezomib-lenalidomida-dexametasona (VRd) o lenalidomida-dexametasona (Rd). La supervivencia estimada a 5 y 10 años fue significativamente superior cuando D-Rd se administró desde el diagnóstico. Aunque la deserción terapéutica atenúa la ganancia absoluta, el beneficio en supervivencia global se mantuvo por encima de los 24 meses en todos los escenarios

[1] Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas 1, Quito, Ecuador.
[2] Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.
[3] Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 29 de mayo 2025
Aceptado: 20 de octubre 2025

Correspondencia
David Garrido
david0labinmuno@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Garrido D, Rojas J, Lopresti S. Dara-VRd o Dara-Rd en primera línea en pacientes con mieloma no elegibles a trasplante. Una reflexión sobre los estudios MAIA y CEPHEUS. Hematol Méx 2026; 2: e45.

analizados, lo que subraya la relevancia de administrar D-Rd como régimen inicial.[1]

El ensayo fase III MAIA, que incluyó pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico inelegibles para trasplante autólogo, informó inicialmente su análisis intermedio a una mediana de seguimiento de 28 meses. En el brazo D-Rd la probabilidad de supervivencia libre de progresión a 30 meses fue del 70.6%, mientras que la mediana de supervivencia global no se alcanzó. Los acontecimientos adversos de grado 3 o mayor más frecuentes fueron neutropenia (50%), linfopenia (15%) y neumonía (14%). Las infecciones graves ocurrieron en el 32% y la mortalidad atribuible a efectos adversos fue del 6.9%.[2] **Cuadro 1**

Hace poco, con una mediana de seguimiento de 64.5 meses, la actualización del estudio MAIA ratificó la robustez de D-Rd en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico inelegible a trasplante. La supervivencia libre de progresión mediana se duplicó frente a Rd (61.9 *vs* 34.4 meses; HR 0.55) y se comprobó la ventaja en la supervivencia global (mediana no alcanzada *vs* 65.5 meses; HR 0.66). La supervivencia a cinco años fue del 66.6% *versus* 53.6%. D-Rd logró respuesta completa en el 51%, enfermedad residual medible negativa en el 32% y sostenida 18 meses o más en el 16.8%. El beneficio persistió en todos los grupos etarios, sin toxicidades acumulativas nuevas y con una tasa de discontinuación del 7%.[3]

En el estudio CEPHEUS (D-VRd), publicado recientemente que incluyó pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico inelegibles para trasplante o que tuvieron un trasplante diferido, tras 58.7 meses de seguimiento, la supervivencia libre de progresión a 54 meses fue del 68.1% con mediana de supervivencia libre de progresión no alcanzada. La tasa global de enfermedad residual medible negativa fue significativamente superior con D-VRd frente a VRd (60.9 vs 39.4%, OR 2.37; $p < 0.0001$). Respecto de los eventos adversos, la neutropenia (44.2%) y la trombocitopenia (28.4%) fueron los eventos grado 3 o mayor más comunes, con neuropatía periférica grado 3 o mayor en el 8.1% y mortalidad por eventos adversos del 7.7%.[4]

En el estudio MAIA menos del 20% de los participantes tenía ECOG grado 2; en este subgrupo el beneficio en supervivencia libre de progresión se mantuvo (HR 0.51; IC95% 0.29-0.89), pero el intervalo de confianza fue amplio, lo que indica menor precisión. En CEPHEUS la proporción fue aún menor (≈ 10%); no se reportaron estimaciones específicas, por lo que la extrapolación a pacientes con deterioro funcional debe hacerse con cautela. Por lo tanto, los resultados de ambos ensayos son válidos, principalmente, en individuos ECOG 0-1, incluso de edad avanzada, y no permiten concluir con certeza que los pacientes con ECOG grado 2 o mayor obtengan la misma magnitud de beneficio.

Los estudios MAIA y CEPHEUS trataron preguntas distintas y no son comparables entre sí. MAIA es un ensayo controlado aleatorizado, grande, cuyo objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión, logrando un beneficio robusto (HR ≈ 0.56) con evaluación centralizada, pero con representación limitada de pacientes con desempeño funcional afectado (pocos pacientes con ECOG menor a 2), lo que restringe su validez externa en sujetos frágiles. CEPHEUS usa enfermedad mínima residual global (10^{-5} con respuesta completa) como desenlace primario, con evaluación central y metodología sólida (fortaleza), pero su cohorte mixta (inelegibles y trasplante diferido ≈ 27%) limita la extrapolación a no aptos "puros". Además, la supervivencia global es inmadura y estuvo afectada por muertes por COVID-19 (24 en total) y por alrededor de dos años más de exposición en D-VRd; tras ajustar por exposición, la tasa de eventos grado 5 fue comparable entre brazos (debilidad mitigada). Una síntesis reciente respalda el valor de re-

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.45

Cuadro 1. Resumen de eficacia y seguridad de los brazos con daratumumab en los estudios MAIA y CEPHEUS

Variable	MAIA (D-Rd)	CEPHEUS (D-VRd)
Pacientes, n	368	197
Edad avanzada	43.5% (≥ 75 años)	55.3% (≥ 70 años)
ECOG ≥ 2	17.1%	11.7%
ISS-3	29.1	28.4
Trasplante diferido	No aplica	26.9% (< 70 años)
Mediana de seguimiento, meses	28.0 (0-41.4)*	58.7 (0.1-64.7)
Supervivencia libre de progresión	70.6% (a 30 meses)	68.1% (a 54 meses)
Mediana de supervivencia libre de progresión	No alcanzada	No alcanzada
Mediana de supervivencia global	No alcanzada	No alcanzada
Respuesta completa o mejor	47.6%	81.20%
Enfermedad mínima residual, negatividad (10^{-5})	24.2% (secuenciación de nueva generación)	60.9%
Neutropenia grado 3 o mayor	50%	44.2%
Trombocitopenia grado 3 o mayor	-	28.4%
Linfopenia grado 3 o mayor	15.1%	12.2%
Neumonía grado 3 o mayor	13.7%	14.2%
Infecciones graves	32.1%	40.1%
Eventos adversos graves	62.9%	72.1%
Suspensión por evento adverso	7.1%	7.6%
Mortalidad por evento adverso	6.9%	10.7%
Tres o más reacciones infusionales	2.7%	0.5%
Malignidades secundarias	3.3%	7.6%

* Al primer análisis.
D-Rd: daratumumab-lenalidomida-dexametasona; D-VRd: daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ISS: *International Staging System*.

gímenes con daratumumab en pacientes sin trasplante. Chong y su grupo (4 ensayos controlados con distribución al azar, 2735 pacientes) mostraron que la inducción D-based reduce un 56% el riesgo de progresión en casos de riesgo estándar (HR 0.44; IC95% 0.35-0.55) y duplica la tasa de sCR (OR 1.86; IC95% 1.41-2.46), sin beneficio claro en citogenética de alto riesgo.[5]

Por su parte, el metanálisis de Gordan y colaboradores (tres estudios) evidenció un 40% menos de progresión-muerte con D-Rd frente a VRd en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico inelegibles a trasplante (HR 0.60; IC95% 0.46-0.77; análisis ajustado HR 0.56).[6] Estos resultados consolidan la superioridad de esquemas con daratumumab como primera línea.

En el registro multicéntrico MYLACRE (n = 1029; Argentina, Brasil, Colombia, México y Panamá), solo una minoría recibió anticuerpos anti-CD38 de primera línea, concentrados en el sector privado.[7] El acceso desigual se reflejó en una mediana de supervivencia global de 53.3 meses en instituciones privadas *versus* 44.6 meses en públicas (HR 0.84; IC95% 0.67-1.04)

y en un uso significativamente mayor de combinaciones con fármacos inmunomoduladores, inhibidores de proteasoma y daratumumab en el ámbito privado. Algunas series brasileñas confirman una tasa de respuesta global de aproximadamente 92% con daratumumab subcutáneo y toxicidad tratable.[8] No obstante, un análisis de utilización y costos en oncología comunitaria de Estados Unidos estimó que 52 semanas de daratumumab con la pauta estándar cuestan alrededor de 167,826 dólares estadounidenses (USD) y que la mayor frecuencia de administración observada en la práctica eleva el costo anual a cerca de 199,180 USD (incremento de 31,354 USD). Esta carga económica, extrapolada a economías de ingreso medio, ayuda a explicar su limitada adopción en el sector público.[9] Pese a estas barreras, los resultados clínicos locales reproducen los beneficios observados en ensayos pivotales cuando el fármaco está disponible.

En conclusión, los anticuerpos anti-CD38 han transformado el tratamiento inicial del mieloma múltiple inelegible a trasplante. La evidencia de largo plazo del estudio MAIA establece a D-Rd como estándar por su beneficio sostenido en supervivencia y su perfil de seguridad predecible. El ensayo CEPHEUS demuestra que D-VRd incrementa la profundidad de respuesta y la negatividad de enfermedad mínima residual, pero su interpretación para pacientes frágiles es limitada por la inclusión de casos con trasplante diferido y la baja representación de ECOG 2 o más. No existe, por ahora, evidencia concluyente de superioridad de D-VRd sobre D-Rd en población no apta. En pacientes con adecuada reserva funcional, los esquemas cuádruples con daratumumab son una opción razonable orientada a enfermedad mínima residual negativa. Se requieren ensayos comparativos directos y estudios pragmáticos por fragilidad, además de estrategias que aseguren el acceso sostenible en América Latina.

REFERENCIAS

1. Fonseca R, Facon T, Hashim M, et al. First-line use of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone confers survival benefit compared with second-line use of daratumumab-based regimens in transplant-ineligible patients with multiple myeloma: analysis of different clinical scenarios. Blood 2021; 138 (Suppl 1): 118. https://doi.org/10.1182/blood-2021-144914
2. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2019; 380 (22): 2104-2115. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249
3. Facon T, Moreau P, Weisel K, et al. Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: MAIA long-term outcomes. Leukemia 2025; 39 (4): 942-950. https://doi.org/10.1038/s41375-024-02505-2
4. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. Nat Med 2025. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03485-7. Erratum in: Nat Med 2025. https://doi.org/10.1038/s41591-025-03581-2
5. Chong LL, Soon YY, Soekojo CY, et al. Daratumumab-based induction therapy for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2021; 159: 103211. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103211
6. Gordan LN, Medhekar R, Fu AZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone *versus* bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: A systematic literature review and meta-analysis. Hematol Oncol 2025; 43 (3): e70061. https://doi.org/10.1002/hon.70061
7. Hungria V, Gaiolla R, Galvez K, et al. Health care systems as determinants of outcomes in multiple myeloma: final results from the Latin American MYLACRE study. Blood Adv 2025; 9 (6): 1293-1302. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013838
8. Hungria V, Moura FL, Costa A, et al. Real-world data on the use of subcutaneous daratumumab plus bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Ann Hematol 2025; 104 (5): 2787-2798. https://doi.org/10.1007/s00277-025-06365-3
9. Gordan LN, Marks SM, Xue M, et al. Daratumumab utilization and cost analysis among patients with multiple myeloma in a US community oncology setting. Future Oncol 2022; 18 (3): 301-309. https://doi.org/10.2217/fon-2021-1072

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.45

Caso clínico
Rev Hematol Mex 2026; 2: e39.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.39

Inmunosupresión y cáncer de piel: riesgo de segundas neoplasias primarias en pacientes con enfermedades hematológicas

Immunosuppression and skin cancer: Risk of second primary neoplasms in patients with hematologic diseases.

Katherine López Soto,[1] Itzel Huerta Navarro,[2] Fernando Fernández Varela Gómez,[2] Saulo Mendoza Ramírez,[3] Juan Francisco Zazueta Pozos,[4] Alonso Hernández Company[4]

Resumen

ANTECEDENTES: Los segundos cánceres primarios son nuevos procesos neoplásicos que surgen en pacientes con un cáncer previo, cuya incidencia ha aumentado con la mejoría de las tasas de supervivencia. El cáncer de piel está entre las segundas neoplasias malignas más comunes que afectan a pacientes con enfermedades hematológicas; es un fenómeno poco frecuente pero relevante debido al desafío diagnóstico y terapéutico que representa.
CASO CLÍNICO: Se comunican dos casos clínicos de cáncer de piel como segundo cáncer primario confirmado por histopatología en pacientes con antecedentes diagnósticos de neoplasias hematológicas como cáncer primario.
CONCLUSIONES: Los pacientes con neoplasias hematológicas tienen mayor riesgo de padecer cáncer de piel como segundo cáncer primario. Se requieren más estudios para comprender los mecanismos subyacentes y optimizar estrategias preventivas, de pronóstico y terapéuticas de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Segundo cáncer primario; carcinoma epidermoide; carcinoma basocelular; neoplasias hematológicas.

Abstract

BACKGROUND: Second primary cancers are new neoplastic processes that arise in patients with a previous cancer, with an increasing incidence due to improved survival rates. Skin cancer is among the most common secondary malignant neoplasms affecting patients with hematologic diseases. Although rare, it is a significant phenomenon due to the diagnostic and therapeutic challenges it presents.
CLINICAL CASE: Two clinical cases of skin cancer as a second primary cancer, confirmed by histopathology, are reported in patients with a prior diagnosis of hematologic malignancies as their primary cancer.
CONCLUSIONS: Patients with hematologic malignancies have a higher risk of developing skin cancer as a second primary cancer. Further studies are needed to understand the underlying mechanisms and to optimize preventive, therapeutic, and prognostic strategies for these patients.

KEYWORDS: Second primary cancer; Squamous cell carcinoma; Basal cell carcinoma; Hematologic malignancies.

[1] Departamento de Medicina Interna, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Ciudad de México.
[2] Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.
[3] Departamento de Anatomía Patológica.
[4] Departamento de Hematología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: 3 de mayo 2025
Aceptado: 10 de septiembre 2025

Correspondencia
Katherine López Soto
ksotol210303@outlook.es

Este artículo debe citarse como: López-Soto K, Huerta-Navarro I, Fernández-Varela Gómez F, Mendoza-Ramírez S, Zazueta-Pozos JF, Hernández-Company A. Inmunosupresión y cáncer de piel: riesgo de segundas neoplasias primarias en pacientes con enfermedades hematológicas. Hematol Méx 2026; 2: e39.

ANTECEDENTES

El aumento de las tasas de supervivencia en pacientes con cáncer en las últimas décadas ha propiciado un alza en la incidencia de segundos cánceres primarios.[1] Éstos se definen como nuevos procesos neoplásicos que sobrevienen de manera simultánea (sincrónico) o después (metacrónico) del diagnóstico de un cáncer primario.[2] Este fenómeno es distinto de una recurrencia o metástasis del tumor original; es un tumor maligno independiente que afecta significativamente la salud y la supervivencia a largo plazo de los pacientes.[3,4] Los supervivientes de un cáncer primario previo enfrentan un riesgo de padecer un segundo cáncer primario 1.27 a 2.6 veces mayor que la población general; su incidencia es de un 2.4 al 19% en estos pacientes.[5]

El cáncer de piel está entre las segundas neoplasias malignas más comunes que afectan a pacientes con enfermedades hematológicas;[6] es un fenómeno poco frecuente pero relevante, debido al desafío diagnóstico y terapéutico que representa porque implica evaluar diversos factores individuales que predisponen a cada paciente para su aparición, incluso, los asociados con el tratamiento oncológico.[7]

En este reporte de casos se comunica la aparición de un carcinoma epidermoide y uno basocelular como segundo cáncer primario en pacientes con enfermedades hematológicas previamente diagnosticadas; resaltan las características clínicas y factores de riesgo de los pacientes que pudieron propiciar su aparición. Este análisis contribuye a ampliar el conocimiento de la relación entre las enfermedades hematológicas y la aparición de cáncer de piel como segundo cáncer primario.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 68 años, originario de Guanajuato, México, fototipo III de Fitzpatrick, de ocupación chofer. Cuatro años antes le diagnosticaron linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B, etapa clínica IV C, tratado con ciclos de quimioterapia R-CHOP, sin conocimiento de cuántos había recibido, hipertensión arterial de larga evolución, tabaquismo y alcoholismo positivo desde los 18 y 20 años respectivamente, suspendidos hacía 20 años. Negó antecedentes de cáncer de piel en su familia. Su padecimiento actual inicia 8 meses antes con la aparición de una tumoración en la piel cabelluda de crecimiento progresivo; dos meses antes se agregó secreción serosanguinolenta a la manipulación sin otros síntomas. A la exploración se observó una neoformación localizada en la región parietal de la piel cabelluda, de aspecto nodular bien delimitada, de 14 x 15 mm de diámetro con altura de 8 mm, de superficie queratósica, con folículos pilosos y costras melicéricas **(Figura 1)**. El estudio de la biopsia incisional de la lesión reportó un carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado. **Figura 2**

Caso 2

Paciente masculino de 68 años, originario de Italia, pero residente en la Ciudad de México desde hacía 44 años, fototipo II de Fitzpatrick, ocupación abogado. En 2019 se le diagnosticó macroglobulinemia de Waldenström, en tratamiento actual con ibrutinib desde hacía un año. Sin enfermedades crónico-degenerativas documentadas, tabaquismo y alcoholismo positivos desde los 16 años; desconocía tener antecedentes de cáncer de piel en su familia.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.39

Revista de Hematología



Figura 1. Neoformación de aspecto nodular de superficie exudativa con costra melicérica y áreas eritematosas localizada en la piel cabelluda.

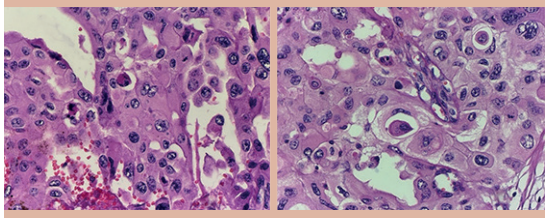


Figura 2. Neoplasia compuesta por células epiteliales con amplio citoplasma eosinófilo con gránulos en su citoplasma y membranas nucleares remarcadas. El núcleo es grande con nucleolo evidente, hay queratinización individual, caracterizado por células pequeñas con citoplasma compacto y más eosinófilo. Aumento 40x.

Su padecimiento actual inició hacía dos años con la aparición de un grano en la punta de la nariz de lento crecimiento, con sangrado ocasional de la lesión en los últimos meses. Refirió la aplicación de la crema Barmicil y queratolíticos sin mejoría visible. A la exploración (en 2023), se observó una neoformación localizada en la punta nasal de aspecto de placa con bordes aperlados, telangiectasias y costra central, de 10 x 10 mm, friable. El estudio de la biopsia por escisión de la lesión reportó un carcinoma basocelular sólido infiltrante **(Figura 3)**. En el seguimiento del paciente, en 2024, se documentó una hemitiroidectomía izquierda con resultado histopatológico de neoplasia de células de Hurtle.

DISCUSIÓN

Los pacientes con neoplasias hematológicas tienen mayor riesgo de padecer cáncer de piel como segundo cáncer primario.[8] Si bien la relación fisiopatológica entre ambos aún no está completamente aclarada,[6] diversos factores se han vinculado con la aparición de estas neoplasias, entre ellos inmunosupresión, edad avanzada, sexo masculino, piel clara, síndromes genéticos, exposición ambiental (radiación UV), tabaquismo y antecedentes familiares de cáncer de piel.[9,10]

Ambos pacientes eran de la tercera edad con antecedente de tabaquismo positivo. En el paciente del primer caso resaltó su ocupación de chofer, por lo que pudo haber tenido una exposición prolongada a los rayos ultravioleta gran parte de

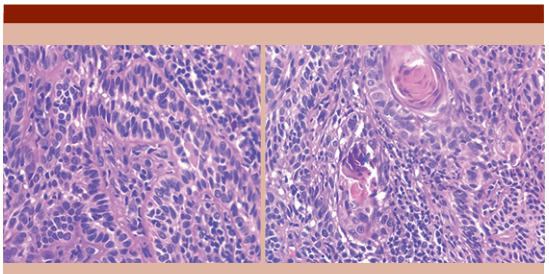


Figura 3. Neoplasia con patrón de crecimiento sólido y en nidos con células epiteliales con diferenciación escamosa, tamaño del núcleo mediano con cromatina condensada, figuras de mitosis y formación de perlas córneas en el centro de los nidos. Aumento 10x.

su horario laboral; asimismo, en el paciente del caso 2 destacó su fototipo claro (Fitzpatrick II) que lo predispone a una mayor susceptibilidad de padecer cáncer de piel; se desconoce si tenía predisposición genética.

El carcinoma basocelular se manifiesta como una pápula brillante de crecimiento lento durante meses o años, con bordes nacarados, telangiectasias en la superficie y una úlcera central. El sangrado es común y la costra recurrente. El paciente del caso 2 tuvo una neoformación de crecimiento lento localizada en la punta nasal con bordes aperlados, telangiectasias y costra central. Por otro lado, el carcinoma epidermoide se manifiesta como una lesión no curativa en superficies fotoexpuestas, que comienza como una pápula eritematosa o parche de superficie escamosa de rápido crecimiento que puede volverse nodular con hiperqueratosis y puede sangrar ante la manipulación mínima y a la larga se ulcera.[11] En el paciente se observó una lesión nodular de rápido crecimiento con superficie hiperqueratósica que sangraba ante la manipulación. Las características y evolución de ambos pacientes coinciden con el tipo de cáncer de piel diagnosticado.

Respecto de los demás factores, la inmunosupresión juega un papel decisivo; se asocia con tasas de supervivencia más bajas y mayores índices de recurrencias, así como con un riesgo significativamente mayor de padecer neoplasias cutáneas que la población en general.[10,12] En el paciente del primer caso no se identificó algún otro tipo de enfermedad que predispusiera a inmunosupresión. En el paciente del segundo caso se documentó un año después la aparición de una neoplasia tiroidea; si bien la macroglobulinemia de Waldenström predispone a segundas neoplasias, se hizo una extenuante revisión de la asociación entre ésta, el carcinoma basocelular y neoplasias tiroideas sin encontrar algún vínculo genético en común, por lo que se consideran hallazgos incidentales.

Un estudio poblacional efectuado en los Países Bajos, que incluyó a más de 200,000 pacientes con malignidades hematológicas, reportó que estos pacientes tienen un riesgo más de dos veces mayor de padecer carcinoma epidermoide y basocelular.[6] Eggermont y su grupo reportaron un riesgo de 65 a 250 veces mayor de padecer carcinoma epidermoide en pacientes trasplantados o con neoplasias hematológicas, con un comportamiento más agresivo y mayor potencial metastásico.[4]

La relación entre el LNH y el cáncer de piel como segundo cáncer primario está bien documentada. De acuerdo con el estudio de Chattopadhyay y colaboradores, 1 de cada 12 pacientes con LNH son diagnosticados con un segundo cáncer primario con una supervivencia desfavorable y alta mortalidad.[12] El carcinoma basocelular y el epidermoide son las formas de malignidad secundarias más comunes, con mayor incidencia en pacientes inmunodeprimidos, como los sujetos con linfoma.[13,14]

Un estudio que analizó los riesgos de un segundo cáncer primario después del diagnóstico de LNH encontró que siete cánceres, incluido el cáncer de piel, específicamente el carcinoma epidermoide, estaba asociado de manera bidireccional. Una de sus conclusiones relevantes es que los mecanismos carcinogénicos relacionados con la terapia no pueden explicar por sí solos el riesgo de segundos cánceres primarios, sino que un estado de inmunodepresión es un mecanismo subyacente decisivo.[15]

Se ha descrito que el tratamiento más indicado en los pacientes con LNH, el régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), puede predisponer a los pacientes a toxicidad tardía y en 2.7% de ellos a manifestar segundos cánceres años después del tratamiento.[16] Se desconoce la cantidad de ciclos que recibió el paciente del caso 2; en la bibliografía no se ha identificado una asociación directa

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.39

entre los ciclos R-CHOP y la aparición de un segundo cáncer primario; sin embargo, se cree que el riesgo aumenta con dosis más altas, mayor duración y mayor cantidad de medicamentos inmunosupresores.[17] Se ha evidenciado un aumento significativo del riesgo de un segundo cáncer en la misma área donde se recibió radioterapia para el tratamiento del LNH.[18]

En relación con el ibrutinib, un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTKi), la FDA destaca que los cánceres de piel no melanoma, como el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas, son los segundos cánceres primarios más frecuentes en pacientes tratados con este medicamento, con una incidencia del 6%.[19,20]

Debido a la gran cantidad de complicaciones que representa un segundo cáncer primario, la prevención es un aspecto importante por considerar. Con la aplicación de protector solar diaria combinada con otras medidas de fotoprotección, autoconciencia de la piel y un examen dermatológico anual, el cáncer de piel asociado puede detectarse de manera oportuna y tratarse rápidamente.[3] Antes de la aparición de cáncer de piel los pacientes de este escrito no tuvieron vigilancia dermatológica para su prevención, por lo que la proponemos como una práctica a considerar en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

Estos casos ilustran la importancia de mantener un alto índice de sospecha en pacientes con antecedentes oncológicos, especialmente en los que manifiestan nuevos síntomas o lesiones en áreas previamente tratadas. La detección temprana y el tratamiento oportuno son decisivos para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. Algunas limitaciones, como la falta de información de los tratamientos implementados, el seguimiento dermatológico y el hecho de que sean dos casos, destacan la necesidad de investigaciones adicionales que permitan esclarecer los mecanismos implicados en la aparición de segundos cánceres primarios y optimizar las estrategias preventivas y terapéuticas.

DECLARACIONES

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ningún financiamiento externo.

Uso de IA

Para este trabajo se recurrió a la inteligencia artificial.

Contribución de los autores

Katherine López Soto e *Itzel Huerta Navarro:* conceptualización. *Katherine López Soto, Itzel Huerta Navarro y Fernando Fernández Varela Gómez:* metodología. *Katherine López Soto e Itzel Huerta Navarro:* software. *Saulo Mendoza Ramírez, Juan Francisco Zazueta Pozos y Alonso Hernández Company:* validación. *Saulo Mendoza Ramírez, Juan Francisco Zazueta Pozos y Alonso Hernández Company:* análisis formal. *Itzel Huerta Navarro, Katherine López Soto y Fernando Fernández Varela Gómez:* análisis formal. *Katherine López Soto e Itzel Huerta Navarro:* investigación, escritura-preparación del borrador original. *Saulo Mendoza Ramírez, Juan Francisco Zazueta Pozos y Alonso Hernández Company:* escritura-revisión y edición. *Katherine López Soto:* visualización. *Saulo Mendoza Ramírez, Juan Francisco Zazueta Pozos y Alonso Hernández Company:* supervisión.

Declaración de derechos humanos y de los animales

En este estudio no se necesitó la aprobación del Comité de Ética debido a que no se realizó experimentación en humanos o animales.

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos involucrados en el estudio.

Referencias clave

- Zhan Z, Guo W, Wan X, Bai O. Second primary malignancies in non-Hodgkin lymphoma: epidemiology and risk factors. Ann Hematol 2023; 102 (2): 249-259. https://doi.org/10.1007/s00277-023-05095-8
- Chattopadhyay S, Sud A, Zheng G, et al. Second primary cancers in non-Hodgkin lymphoma: Bidirectional analyses suggesting role for immune dysfunction.

Int J Cancer 2018; 143 (10): 2449-2457. https://doi.org/10.1002/ijc.31801
- Toda K, Shibuya H, Hayashi K, Ayukawa F. Radiation-induced cancer after radiotherapy for non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: a retrospective study. Radiat Oncol 2009; 4: 21. https://doi.org/10.1186/1748-717X-4-21
- Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. Semin Oncol Nurs 2013; 29 (3): 160-9. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2013.06.002

Permisos

Todas las Figuras son originales y elaboradas por los autores.

REFERENCIAS

1. Howell JY, Ramsey ML. Skin squamous cell carcinoma. En StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, EEUU 2022.
2. Zavdy O, Coreanu T, Bar-On DY, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in immunocompromised patients: a comparison between different immunomodulatory conditions. Cancers 2023; 15: 1764. https://doi.org/10.3390/cancers15061764
3. Eggermont CJ, Hollatz A, Wakkee M, et al. Skin cancer risk in over 200,000 patients with haematologic malignancies in 30 years; a nationwide population-based study in the Netherlands. Br J Dermatol 2025; ljaf027. https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf027
4. Eggermont CJ, Hollestein LM, Hollatz A, et al. Cumulative incidence and timing of subsequent cutaneous squamous cell carcinomas stratified for patients with organ transplantation and hematologic malignancies: A nationwide cohort study. J Am Acad Dermatol 2024; 90 (3): 530-536. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.10.036
5. Ruan X, Huang D, Zhan Y, et al. Risk of second primary cancer after first primary cancer diagnosis: a pan-cancer Mendelian randomization study. Elife 2023; 12: e86379. https://doi.org/10.7554/eLife.86379
6. Zhan Z, Guo W, Wan X, Bai O. Second primary malignancies in non-Hodgkin lymphoma: epidemiology and risk factors. Ann Hematol 2023; 102 (2): 249-259. https://doi.org/10.1007/s00277-023-05095-8
7. Brewer JD, Shanafelt TD, Khezri F, et al. Increased incidence and recurrence rates of nonmelanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma: a Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota. J Am Acad Dermatol 2015; 72 (2): 302-9. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.028
8. Chattopadhyay S, Sud A, Zheng G, et al. Second primary cancers in non-Hodgkin lymphoma: Bidirectional analyses suggesting role for immune dysfunction. Int J Cancer 2018; 143 (10): 2449-2457. https://doi.org/10.1002/ijc.31801
9. Andre MP, Mounier N, Leleu X. Secondary cancers and late toxicities after aggressive non-Hodgkin lymphoma treatment with the ACVBP regimen: a GELA cohort study in 2,837 patients. Blood 2003. https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1124
10. Toda K, Shibuya H, Hayashi K, Ayukawa F. Radiation-induced cancer after radiotherapy for non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: a retrospective study. Radiat Oncol 2009; 4: 21. https://doi.org/10.1186/1748-717X-4-21
11. Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. Semin Oncol Nurs 2013; 29 (3): 160-9. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2013.06.002
12. Chattopadhyay S, Zheng G, Sud A, et al. Second primary cancers in non-Hodgkin lymphoma: Family history and survival. Int J Cancer 2020; 146 (4): 970-976. https://doi.org/10.1002/ijc.32391
13. Zeng M, Lin A, Jiang A, et al. Decoding the mechanisms behind second primary cancers. J Transl Med 2025; 23 (1): 115. https://doi.org/10.1186/s12967-025-06151-9
14. Brewer JD, Habermann TM, Shanafelt TD. Lymphoma-associated skin cancer: incidence, natural history, and clinical management. Int J Dermatol 2014; 53 (3): 267-74. https://doi.org/10.1111/ijd.12208
15. Qiao B, Hsieh MC, Wu XC, et al. Multiple primary cancers in the United States. J Registry Manag 2020; 47 (2): 60-66.
16. Petersen LØ, Jensen JS, Jakobsen KK, et al. Second primary cancer following primary oral squamous cell carcinoma: a population-based, retrospective study. Acta Oncol 2022; 61 (8): 916-921. https://doi.org/10.1080/0284186X.2022.2079958
17. Howard MD, Su JC, Chong AH. Skin cancer following solid organ transplantation: A review of risk factors and models of care. Am J Clin Dermatol 2018; 19 (4): 585-597. https://doi.org/10.1007/s40257-018-0355-8
18. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin cancer and immunosuppression. Dermatol Clin 2019; 37 (1): 83-94. https://doi.org/10.1016/j.det.2018.07.009
19. Sun X, Ma Z, Guo Q, et al. Ibrutinib-related skin cancer: A pharmacovigilance study from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Eur J Cancer 2022; 160: 277-278. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.034
20. George EA, Baranwal N, Kang JH, et al. Photosensitizing medications and skin cancer: A comprehensive review. Cancers (Basel) 2021; 13 (10): 2344. https://doi.org/10.3390/cancers13102344

Caso clínico
Rev Hematol Mex 2026; 2: e14.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v27id.14

Púrpura trombocitopénica trombótica con remisión clínica completa

Thrombotic thrombocytopenic purpura with complete clinical remission.

Yuneri Gustavo De la Cuesta Bermúdez,[1] María Fernanda Bolaños López,[1] Michelle Faustino Maravilla,[1] Wilfrido Herrera Olivares,[2] Lourdes Esthela Juan Lien Chang[2]

Resumen

ANTECEDENTES: La púrpura trombocitopénica trombótica es una microangiopatía trombótica causada por la deficiencia o mal funcionamiento de ADAMTS-13. Sus manifestaciones clínicas varían, puede haber la pentada clásica o solo fatiga, artralgias y dolor abdominal. El tratamiento inicial es con plasmaféresis que puede escalar a corticosteroides, rituximab o caplacizumab.
CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 35 años con deterioro neurológico, fiebre, anemia hemolítica, haptoglobina baja, índice PLASMIC de 7 puntos y concentraciones de ADAMTS-13 de menos del 10%, lo que confirmó el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica. Se indicó plasmaféresis, con lo que se obtuvo respuesta terapéutica inicial que se sostuvo hasta el alta hospitalaria.
CONCLUSIONES: La púrpura trombocitopénica trombótica es una enfermedad poco frecuente; al considerarse posibilidad diagnóstica, da la oportunidad de comenzar el tratamiento de manera temprana, con mayor probabilidad de respuesta favorable y, de no alcanzarse, ofrece más tiempo para escalar el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Púrpura trombocitopénica trombótica; ADAMTS-13; plasmaféresis; rituximab.

Abstract

BACKGROUND: Thrombotic thrombocytopenic purpura is a thrombotic microangiopathy caused by ADAMTS-13 deficiency or malfunction. Its clinical manifestations vary, presenting with the classic pentad or only fatigue, arthralgia, and abdominal pain. Initial treatment is with plasmapheresis, which may be escalated to corticosteroids, rituximab, or caplacizumab.
CLINICAL CASE: A 35-year-old female patient presented with neurological impairment, fever, haemolytic anaemia, low haptoglobin, a PLASMIC score of 7 points and ADAMTS-13 levels < 10%, which confirmed the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Plasmapheresis was started, with an initial therapeutic response that was sustained until hospital discharge.
CONCLUSIONS: Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare disease; considering it a diagnostic possibility provides the opportunity to start treatment early, with a greater likelihood of a favorable response. If this is not achieved, it offers more time to escalate management.

KEYWORDS: Thrombotic thrombocytopenic purpura; ADAMTS-13; Plasmapheresis; Rituximab.

[1] Servicio de Medicina Interna.
[2] Servicio de Hematología.
Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Bienestar, Puebla, México.

Recibido: 3 de marzo 2025

Aceptado: 18 de diciembre 2025

Correspondencia
Yuneri Gustavo De la Cuesta Bermúdez
yustavo_02@hotmail.es

Este artículo debe citarse como: De la Cuesta-Bermúdez YG, Bolaños-López MF, Faustino-Maravilla M, Herrera-Olivares W, Juan Lien-Chang LE. Púrpura trombocitopénica trombótica con remisión clínica completa. Hematol Méx 2026; 2: e14.

ANTECEDENTES

La púrpura trombocitopénica trombótica es una microangiopatía trombótica caracterizada por agregación plaquetaria excesiva que provoca oclusión de la microvasculatura, consumo plaquetario, crisis hemolítica de eritrocitos y trombocitopenia.[1] Esto es ocasionado por una deficiencia grave de proteasa específica que elimina el factor de von Willebrand, una desintegrasa y metaloproteasa con repeticiones de trombospondina tipo 1, miembro 13 (ADAMTS-13).[1] La deficiencia se adquiere con mayor frecuencia debido a autoanticuerpos anti-ADAMTS-13.[2]

El primer caso lo describió en 1924 el Dr. Moschcowitz[3] y en 1947 Singer la denominó púrpura trombocitopénica trombótica.[4] La tasa de incidencia anual diagnosticada clínicamente se estima entre 4 y 11 por cada millón de habitantes; se desconoce la incidencia basada en la medición de ADAMTS-13.[5]

Es una emergencia médica potencialmente mortal, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia grave e isquemia orgánica variable. Se divide, a su vez, en dos categorías basadas en el mecanismo de deficiencia de ADAMTS-13: congénita o inmunomediada.[6,7]

ADAMTS-13 se sintetiza en las células estrelladas hepáticas y regula los multímeros del factor de von Willebrand;[8] fisiológicamente se encuentra en una conformación latente-cerrada y el factor de von Willebrand secretado por las plaquetas y las células endoteliales, en estado globular.[9]

Cuando hay disminución de ADAMTS-13 (menos del 10%) pueden acumularse los multímeros ultralargos del factor de von Willebrand. La afinidad de unión a las plaquetas de los multímeros del factor de von Willebrand depende de su peso molecular, por lo tanto, hay mayor agregación plaquetaria no regulada, lo que da lugar a la enfermedad.[5,7]

La púrpura trombocitopénica trombótica inmunomediada se clasifica como primaria cuando no se encuentra ninguna causa subyacente y secundaria cuando se identifica un trastorno. La mayoría de los casos son de origen primario. La secundaria se relaciona con infecciones, su mejor evidencia es su asociación con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).[2]

Diagnóstico

La púrpura trombocitopénica trombótica se definía por una pentada clínica conformada por fiebre, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, déficit neurológico e insuficiencia renal. Grandes estudios de cohorte concluyeron que menos del 10% de los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica aguda manifiestan los cinco datos clínicos,[6] debido a esto dejaron de considerarse un criterio para el diagnóstico.[10]

Los parámetros de hemólisis presentes son: concentración baja de haptoglobina, aumento de reticulocitos, bilirrubina indirecta elevada, elevación de LDH, Coombs negativo,[8] trombocitopenia severa, anemia hemolítica microangiopática y evidencia de esquistocitos clínicamente significativos en el frotis sanguíneo, más del 1%, lo que indica diagnóstico de anemia microangiopática trombótica.[6]

Los signos y síntomas de isquemia orgánica debida a la formación de microtrombos son variables al momento de la aparición de la enfermedad: más del 60% tiene manifestaciones neurológicas que van desde confusión leve, ictus, convulsiones o coma.[8]

La disminución de ADAMTS-13 a menos del 10% es necesaria para confirmar el diagnóstico,[2] por lo que se desarrollaron sistemas de pun-

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v27id.14

tuación que predicen su deficiencia,[11] como el índice PLASMIC.[10] La **Figura 1** muestra el algoritmo diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica.[10-13]

Manejo agudo

La púrpura trombocitopénica trombótica es una emergencia clínica y, en la práctica, puede resultar difícil diferenciar entre púrpura trombocitopénica trombótica y otras microangiopatías utilizando únicamente características clínicas y de laboratorio, por lo que, ante la sospecha, el tratamiento debe iniciarse rápidamente porque su retraso aumenta la morbilidad y la mortalidad.[14,15]

Respuesta clínica

Normalización del recuento plaquetario superior a 150,000/µL y LDH menor de 1.5 veces el límite superior de la normalidad. Si a la aparición de la enfermedad hay daño significativo de los órganos finales, la mejoría de la función también debe ser necesaria para calificar como respuesta clínica.[9] El **Cuadro 1** resume las etapas clínicas de acuerdo con la respuesta al tratamiento.

Tratamiento

Intercambio plasmático

El intercambio plasmático terapéutico con sustitución de plasma fresco congelado es la base del tratamiento de primera línea porque suministra concentraciones adecuadas de ADAMTS-13 al tiempo que elimina los autoanticuerpos circulantes anti-ADAMTS-13.[15]

Habitualmente, se practica un recambio de volumen plasmático de 1-1.5 veces el volumen de plasma circulante del paciente los tres primeros días, seguido de un recambio de volumen plasmático de 1 por cada día a partir de entonces.[5,6] Si bien no existe una duración óptima del tratamiento ni una cantidad preespecificada de procedimientos necesarios, la terapia debe continuarse diariamente hasta que se logre una respuesta clínica y se mantenga durante dos días.[9]

Inmunosupresión

Es una piedra angular en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica inmunomediada aguda. El principio general de la terapia es dirigir la producción de anticuerpos para permitir la recuperación de las concentraciones circulantes de ADAMTS-13. El tratamiento suele iniciarse al mismo tiempo con intercambio plasmático terapéutico.[8]

Glucocorticoides

Metilprednisolona 10 mg/kg/día durante tres días, seguida de 2.5 mg/kg/día; a partir de entonces es más eficaz que una dosis de 1 mg/kg/día. La mayor parte de las normas de práctica recomiendan prednisona oral 1 mg/kg/día o equivalente, disminuida gradualmente en 3-4 semanas una vez alcanzada la respuesta clínica.[9,12]

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 humano, suprime la producción del inhibidor ADAMTS-13 por agotamiento de linfocitos B. Normalmente se indica para el tratamiento de púrpura trombocitopénica trombótica inmunomediada resistente;[5] sin embargo, su administración durante la fase aguda se asocia con menor tasa de recaídas, del 57 al 10%.[16,17] La dosis estándar es de 375 mg/m^2, administrados semanalmente en un total de cuatro dosis en los episodios iniciales y en la fase aguda de los episodios recidivantes.[16,18]

Caplacizumab

Es un fragmento de inmunoglobulina humanizada, se dirige al dominio A1 del factor de

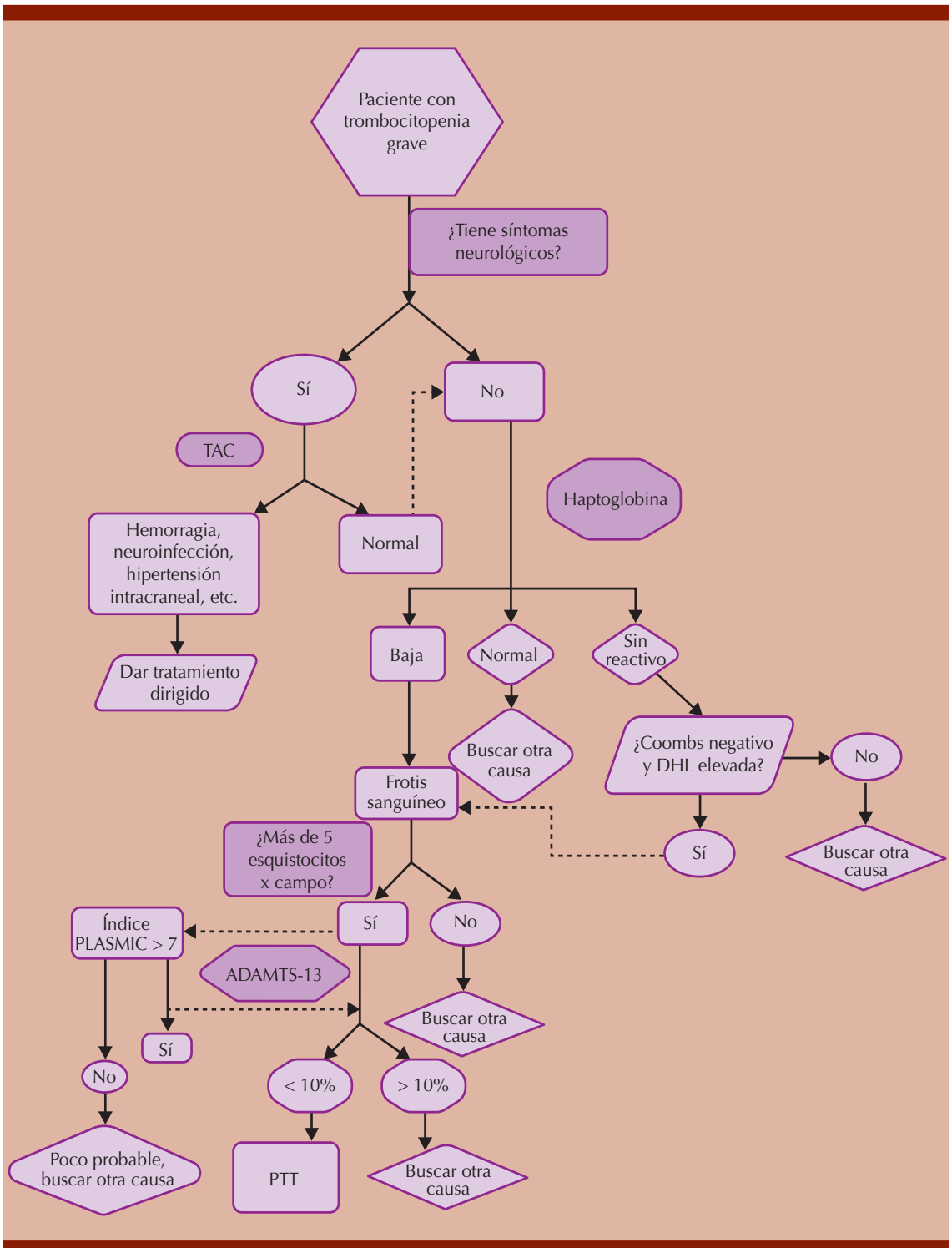


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v27id.14

Cuadro 1. Etapas clínicas de la enfermedad de acuerdo con la respuesta generada ante los tratamientos

Remisión clínica completa	Respuesta clínica que se mantiene durante más de 30 días tras el cese del recambio plasmático[2]
Exacerbación	Disminución del recuento de plaquetas con aumento de la LDH y necesidad de reiniciar el tratamiento con plasmaféresis en los 30 días siguientes a la interrupción tras una respuesta clínica inicial[8]
Recaída	Descenso del recuento de plaquetas ~150,000/µL, con o sin síntomas clínicos, durante una remisión clínica que requiere reiniciar el tratamiento.[8] Lo más probable es que la actividad de ADAMTS-13 sea menor del 10%[4]
Púrpura trombocitopénica trombótica resistente	Trombocitopenia persistente (plaquetas < 50,000/µL) y LDH persistentemente elevada (> 1.5 por encima del límite superior de la normalidad) a pesar de cinco recambios plasmáticos junto con un tratamiento adecuado con esteroides. Si el recuento plaquetario sigue siendo menor de 30,000/µL se clasifica como púrpura trombocitopénica trombótica resistente grave[8]

von Willebrand, impidiendo así la interacción plaquetaria y la consiguiente trombosis microvascular.[19]

La administración inicial de este tratamiento, en combinación con intercambio plasmático terapéutico, tiene mayor eficacia en comparación con el placebo en cuanto al tiempo transcurrido hasta la normalización del recuento plaquetario (8.5 frente 14 días);[19] asimismo, se ha asociado con menos exacerbaciones (4.5 *vs* 20.5%).[15]

La dosis inicial es de 10 mg por vía intravenosa antes del primer intercambio plasmático terapéutico, seguidos de 10 mg diarios vía subcutánea a partir de entonces.[9] El tratamiento debe ser continuo hasta recuperar la actividad de ADAMTS-13.[8]

Seguimiento

Tras el alivio de un episodio agudo, la actividad de ADAMTS-13 puede medirse mensualmente durante tres meses, luego cada tres meses durante un año y posteriormente cada 6-12 meses si se mantiene estable.[20]

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 35 años, sin antecedentes personales patológicos de importancia, originaria y residente del estado de Puebla.

Ingresó al servicio de urgencias el 27 de julio de 2023 por cefalea y fiebre intermitente que tenían una evolución de siete días, además de náuseas, emesis y periodos de desorientación en las últimas 20 horas.

A su ingreso se encontró con presión arterial 144-100 mmHg, frecuencia cardiaca 105´, frecuencia respiratoria 24´, temperatura 36°, saturación 98%. A la exploración física tenía desorientación, dislalia y disartria, índice de Glasgow de 13 puntos; el resto de la exploración sin significación clínica. Recuperó el estado de alerta a las 24 horas.

La valoró el hematólogo 24 horas después de su ingreso, quien dio el diagnóstico de probable púrpura trombocitopénica trombótica debido a la fiebre, alteración del estado neurológico, anemia hemolítica con Coombs negativo y elevación de azoados, por lo que se determinaron las concentraciones de ADAMTS-13.

Al cuarto día ingresó a piso de Hematología, desorientada en sus tres esferas, con tendencia a la somnolencia, GS de 12 puntos, palidez de piel y tegumentos. Debido a que tenía la pentada clásica de púrpura trombocitopénica trombótica se determinaron las concentraciones séricas de ADAMTS-13, de anticuerpos IgG ADAMTS-13. El frotis de sangre periférica evidenció al mi-

croscopio 6-7 esquistocitos por campo en 100X (**Figura 2**), todo esto durante el evento agudo. Se calculó un índice PLASMIC de 7. Se colocó catéter no tunelizado para recambio plasmático calculado a 1.5 volemias.

El séptimo día la paciente mostró deterioro súbito del estado de alerta, con disminución de la fuerza en el hemicuerpo derecho y desviación de la comisura labial ipsilateral con un índice de Glasgow de 10 puntos y recuperación al estado basal a los cinco minutos. El reporte de la tomografía simple de cráneo fue de cráneo normal. Al octavo día se inició el recambio plasmático calculado en 4914 cc hasta obtener cifras plaquetarias ≥ 150,000/µL (**Cuadro 2**). En el transcurso de los recambios plasmáticos la paciente mostró recuperación del estado neurológico hasta llegar a un índice de Glasgow de 15 puntos.

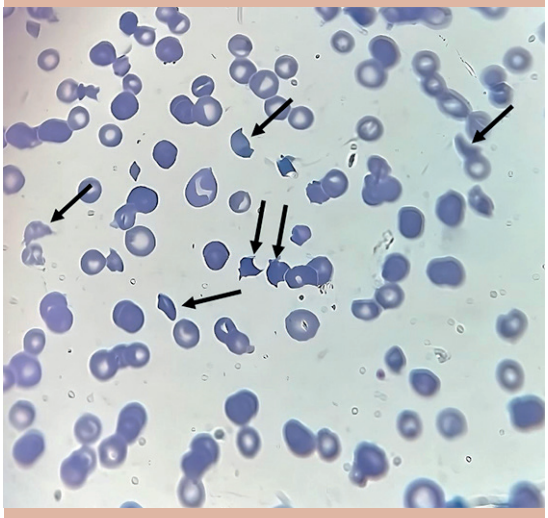


Figura 2. Esquistocitos observados en frotis de sangre periférica teñido con Wright-Giemsa, visualizado a 100x con aceite de inmersión. Las flechas negras indican esquistocitos, estas células fragmentadas indican anemia hemolítica microangiopática.

Diez días después del primer recambio alcanzó remisión completa sin corticosteroides o rituximab, por lo que se decidió su alta hospitalaria. En el seguimiento a los tres y seis meses continuaba con mantenimiento de la respuesta.

DISCUSIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica es una enfermedad hematológica de baja incidencia[6] que plantea desafíos diagnósticos significativos. Durante décadas[5] el diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica se basaba, principalmente, en hallazgos clínicos, como trombocitopenia y anemia hemolítica. Sin embargo, se ha establecido que una concentración de ADAMTS-13 menor del 10% es un criterio diagnóstico decisivo para la confirmación de la enfermedad.[16]

La manifestación inicial de la púrpura trombocitopénica trombótica con la pentada clásica es infrecuente; se observa en menos del 10% de los casos.[6,9] Las manifestaciones neurológicas que ocurren en aproximadamente el 50% de los pacientes varían desde cefaleas hasta convulsiones.[14,15] En la paciente del caso las convulsiones disminuyeron considerablemente después del recambio plasmático.[7,16]

La insuficiencia renal puede manifestarse con alteraciones significativas, incluso con concentraciones de creatinina sérica inferiores a 2 mg/dL,[5] como en la paciente del caso. Los valores más elevados que requieren hemodiálisis inmediata suelen indicar síndrome urémico hemolítico, lo que podría ser relevante para el diagnóstico en futuros pacientes.

Luego de la evaluación clínica se midió la concentración de ADAMTS-13; se obtuvo un resultado menor del umbral diagnóstico, lo que corroboró la púrpura trombocitopénica trombótica inmunomediada.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v27id.14

Cuadro 2. Evolución de los valores de laboratorio durante la estancia hospitalaria de la paciente

Fecha	28/07/23	29/07/23	31/07/23	03/08/23	07/08/23	07/08/23	10/08/23
Leucocitos (10^3/µL)	14.61	9.00	13.50	13.26	12.30	14.88	11.47
Hemoglobina (g/dL)	10.80	8.90	8.30	7.30	9.20	7.80	10.90
Plaquetas (10^3/µL)	13.00	24.00	8.00	5.00	7.00	108.00	225.00
Lactato deshidrogenasa (UI/L)	1975.00	SR	1662.00		1781.00	217.00	
Creatinina (mg/dL)	1.40	1.00	1.10	1.00	1.23	1.00	0.80
Bilirrubina total (mg/dL)	5.30	5.70	5.10	4.30		0.90	1.10
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	4.30	3.50	3.90	3.70		-	0.50
Coombs directo	Neg						
Haptoglobina					< 8.00		
Reticulocitos corregidos (%)					11.50		
AC IgG ADAMTS-13					33.45 (< 12/> 15)		
Actividad ADAMTS-13					0.00		

Debido al bajo grado de evidencia para la administración de corticosteroides o rituximab en el primer episodio de la enfermedad,[16] se optó por el recambio plasmático conforme a las recomendaciones de las guías internacionales,[5,16] administrando 1.5 volemias de plasma. Se observó una respuesta clínica positiva en 48 horas, sostenida hasta el alta. Esto subraya que el recambio plasmático diario puede reducir la mortalidad de un 90% al 10-20%.[8]

Si bien la administración de caplacizumab junto al recambio plasmático se asocia con menos recaídas,[14] no fue posible implementarlo en la paciente del caso debido a la falta del fármaco en el hospital.

La respuesta favorable al tratamiento inicial eliminó la necesidad de terapia inmunosupresora. Debido a la rareza de la enfermedad, los registros de púrpura trombocitopénica trombótica inmunomediada son decisivos para profundizar en su comprensión y tratamiento.

CONCLUSIONES

Actualmente la púrpura trombocitopénica trombótica sigue siendo una enfermedad de difícil diagnóstico por la inespecificidad de sus síntomas y con elevada mortalidad por el retraso terapéutico. Esto hace necesario que la identificación de los casos sospechosos sea primordial para el inicio inmediato del tratamiento y, con ello, minimizar las complicaciones multiorgánicas de la púrpura trombocitopénica trombótica inmunomediada, lo que mejora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

DECLARACIONES

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ningún financiamiento externo.

Uso de IA

Para este trabajo no se recurrió a la inteligencia artificial.

Contribución de los autores

Yuneri Gustavo De la Cuesta Bermúdez y Lourdes Esthela Juan Lien Chang: conceptualización. *Yuneri Gustavo De la Cuesta Bermúdez y Lourdes Esthela Juan Lien Chang:* metodología. *Michelle Faustino Maravilla:* software. *Yuneri Gustavo De la Cuesta Bermúdez:* validación. *Yuneri Gustavo De la Cuesta*

Bermúdez y Wilfrido Herrera Olivares: análisis formal. *Yuneri Gustavo De la Cuesta Bermúdez, Lourdes Esthela Juan Lien Chang, Michelle Faustino Maravilla, María Fernanda Bolaños López, Wilfrido Herrera Olivares:* investigación. *Michelle Faustino Maravilla y María Fernanda Bolaños López:* análisis de datos. *Yuneri Gustavo De la Cuesta Bermúdez y Lourdes Esthela Juan Lien Chang:* escritura-preparación del borrador original. *Yuneri Gustavo De la Cuesta Bermúdez:* escritura-revisión y edición. *Michelle Faustino Maravilla y Wilfrido Herrera Olivares:* visualización. *Yuneri Gustavo De la Cuesta Bermúdez:* supervisión. *Yuneri Gustavo De la Cuesta Bermúdez, Lourdes Esthela Juan Lien Chang, Michelle Faustino Maravilla, María Fernanda Bolaños López y Wilfrido Herrera Olivares:* administración del proyecto.

Consideraciones éticas

La paciente otorgó consentimiento informado por escrito para la publicación del caso. De la misma forma, el artículo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro (registro: HGEN-2023-PTT01). Se garantizaron los principios confidencialidad y anonimato conforme a la Declaración de Helsinki.

Declaración de derechos humanos y de los animales

Este estudio fue realizado de acuerdo con las guías de la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro con el registro HGEN-2023-PTT01.

Consentimiento informado

En este estudio no se necesitó consentimiento informado debido a que es un estudio bibliográfico.

Referencias clave

- Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012: 610-6. https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.610
- Scully M, Rayment R, Clark A, et al. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. Br J Haematol 2023; 203 (4): 546-63. https://doi.org/10.1111/bjh.19026
- Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology, diagnosis, and management. J Clin Med 2021; 10 (3): 536. https://doi.org/10.3390/jcm10030536
- Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al; HERCULES Investigators. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2019; 380 (4): 335-346. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806311
- Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature Rev Dis Prim 2017; 3 (1). https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.20

Permisos

Todas los cuadros y figuras son originales y elaborados por los autores.

REFERENCIAS

1. Dainese C, Valeri F, Bruno B, Borchiellini, A. Anti-ADAMTS13 Autoantibodies: From pathophysiology to prognostic impact—A review for clinicians. J Clin Med 2023; 12: 5630. https://doi.org/10.3390/jcm12175630
2. Shanmugam SG, Priyathersini N, Muralikrishnan S, Balasubramanian A. Thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as recurrent thrombocytopenia in a young female — A case report. Hematol Transfusion Cell Ther 2019. https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.10.005
3. HalkidisK, Lämmle B, Zheng XL. The history of thrombotic thrombocytopenic purpura research: a narrative review. Ann Blood 2024; 9: 16-6. https://doi.org/10.21037/aob-23-46
4. Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012: 610-6. https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.610
5. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. Int J Hematol 2023; 118 (5): 529-46. https://doi.org/10.1007/s12185-023-03657-0
6. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature Rev Dis Prim 2017; 3 (1). https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.20
7. Fernando M, Castro R. Púrpura trombocitopénica trombótica: Informe de un caso y revisión de la fisiopatología. Rev Facultad Med (México) 2025; 56 (1): 30-8.
8. Scully M, Rayment R, Clark A, et al. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. Br J Haematol 2023; 203 (4): 546-63. https://doi.org/10.1111/bjh.19026
9. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology, diagnosis, and management. J Clin Med 2021; 10 (3): 536. https://doi.org/10.3390/jcm10030536
10. Ramírez-Acuña JM, Alonso-Gálvez D, Martínez-Vivanco MI, et al. El valor predictivo de las escalas diagnósticas de púrpura trombocitopénica trombótica y su aplicación clínica. Hematol Méx 2023; 24 (2): 79-88. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8831
11. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2017; 129 (21): 2836-2846. https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-709857
12. Abou-Ismail MY, Kapoor S, Citla Sridhar D, et al. Thrombotic microangiopathies: An illustrated review. Res Pract Thromb Haemost 2022; 6 (3): e12708.
13. Cruz-Hernández V, León-Tapia S, Santos-Blas Y, et al. Púrpura trombocitopénica trombótica resistente; tratamiento con rituximab. Med Int Méx 2014; 30: 496-501.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v27id.14

14. Meillón-García LA, García-Chávez J, Gómez-Almaguer D, et al. Trombocitopenia inmune primaria (TIP) del adulto en México: características nacionales y su relación con la literatura internacional. Gac Méd Méx 2014; 150: 279-88.
15. Izquierdo CP, Mingot-Castellano ME, Kerguelen Fuentes AE, et al. Real-world effectiveness of caplacizumab vs the standard of care in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood Adv 2022; 6 (24): 6219-27. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008028
16. Westwood J-P, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. Blood Adv 2017; 1 (15): 1159-66. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.201700826
17. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2011; 118 (7): 1746-53. https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-341131
18. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe A-S, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2018; 132 (20): 2143-53. https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-84009
19. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al; HERCULES Investigators. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2019; 380 (4): 335-346. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806311
20. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost 2020; 18 (10): 2496-2502. https://doi.org/10.1111/jth.15010

Lista de verificación de sometimiento

1. Leer los objetivos y alcance de la *Revista de Hematología* para tener una visión completa y saber si el manuscrito es adecuado para esta revista.
2. Usar la plantilla de Microsoft Word para preparar el manuscrito.
3. Asegurarse de que los apartados de Éticas de publicación, Éticas de investigación, Copyright, Autoría, Formatos de tablas y figuras y Presentación de datos y Referencias estén debidamente completados.
4. Asegúrese que todos los autores hayan aprobado el contenido del manuscrito sometido y que confirmen que han leído las Instrucciones para los autores.

Tipos de publicaciones aceptadas

La *Revista de Hematología* no tiene restricciones en cuanto al largo del manuscrito, excepto en los artículos de series de casos. El texto del manuscrito tiene que ser conciso y comprensible. Se recibirán artículos en español e inglés. Los manuscritos enviados serán de carácter anónimo para asegurar la confiabilidad del proceso de revisión por pares.

El manuscrito deberá ser escrito con tipo de fuente *Times New Roman* con tamaño de letra de 12 puntos. Interlineado sencillo, con márgenes de 2.5 cm en todos los lados de la página y todas las páginas deben estar enumeradas.

Los manuscritos enviados a la *Revista de Hematología* no deben haber sido sometidos previamente ni estar en consideración de publicación por otra revista. Los principales tipos de artículos aceptados se enlistan a continuación.

- *Artículo original:* El trabajo debe reportar algún avance de índole científica derivado de un ejercicio experimental y que provea información sustancial nueva. El artículo debe incluir las referencias más actualizadas con respecto al campo que se está estudiando (últimos 10 años). El artículo debe estar estructurado en: Resumen, Palabras clave, Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Utilizar las guías CONSORT como base para la estructuración de este artículo.
- *Artículos de revisión breve:* Las revisiones ofrecen un análisis profundo de la lectura existente dentro del campo de estudio identificando posibles problemas a desarrollar. Tienen que ser manuscritos críticos y constructivos que incluyan recomendaciones para futuras investigaciones. La estructura puede incluir: Resumen, Palabras clave, Introducción, Metodología, Secciones relevantes, Discusión y Conclusiones. Favor de basarse en las guías PRISMA para la estructuración de tipo de manuscritos, al igual que se debe incluir el diagrama de flujo apropiado. Las guías, al igual que la plantilla para el diagrama de flujo, pueden obtenerse del siguiente link: https://www.prisma-statement.org/scoping.
- *Revisiones sistemáticas:* Las revisiones sistemáticas presentan búsquedas detalladas de investigaciones previas relacionadas con un tema en particular. Este tipo de artículos usa un método de búsqueda para identificar, categorizar, analizar y reportar evidencia. Se debe realizar un análisis estadístico el cual permita llegar a una conclusión contundente sobre el tema.
- *Cartas al editor:* Las cartas al editor tienen como objetivo dar retroalimentación y como un foro de discusión abierta para hablar de temas abordados previamente en la revista u otros asuntos de interés. Deberán estar conformadas por: título, nombre y filiación del autor, texto y referencias.
- *Artículos de opinión:* En este apartado se incluyen manuscritos que se dedican a la crítica y reflexión acerca de temas relacionados con la hematología desde el punto de vista del autor o autores. Deberá cumplir con los criterios de calidad y estructura similar a los artículos de revisión. Se abordarán temas relevantes y serán analizados y sustentados con argumentos que defiendan la postura del autor.
- *Series de casos:* Este tipo de artículos corresponde a los diseños más básicos en la investigación clínica. Su objetivo es describir el cuadro clínico de un paciente con una enfermedad rara, así como variables sociodemográficas y antecedentes de importancia de la enfermedad. Su estructura se compone de: Título, Autores y Afiliaciones, Resumen, Palabras clave, Introducción, Descripción del caso, Confidencialidad del paciente, Figuras o Cuadros, Tablas, Discusión, Conclusión y recomendaciones, Referencias. El texto no debe exceder 1500 palabras, mínimo 20 referencias y no debe superar los 3 cuadros, figuras y tablas.

Proceso de sometimiento

Los artículos deberán someterse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (*Open Journal System*) de la *Revista de Hematología*, junto con la carta de presentación y el formato de cesión de derechos (firmado por todos los autores). El registro se realizará en el link https://revistadehematologia.index-360.com/ en donde se dará de alta en la plataforma y deberá seguir paso a paso el proceso para cargar los archivos. El autor que somete el artículo generalmente es el que se identificará como autor de correspondencia y éste será el responsable del manuscrito durante el sometimiento y el proceso de revisión por pares. El autor que somete el artículo deberá asegurarse que todos los coautores hayan sido registrados de manera correcta, que cumplan con los criterios de autoría y que hayan leído y aprobado la última versión del manuscrito.

En el enlace https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/ podrá encontrar una guía para hacer uso del sistema.

Los artículos recibidos, una vez aceptados, aun cuando el caso clínico, un tratamiento, o una enfermedad hayan evolucionado de manera distinta a como quedó asentado, nunca serán retirados del histórico de la revista. Para ello existe un foro abierto (Cartas al editor) para retractaciones, enmiendas, aclaraciones o discrepancias.

Carta de presentación

Se debe incluir una carta de presentación con el sometimiento de cada manuscrito. Ésta debe incluir el título en español e inglés, los autores y sus afiliaciones, así como los datos del autor de correspondencia: nombre, dirección y correo electrónico.

Además, debe incluirse un párrafo que explique de manera concisa y clara por qué el contenido del manuscrito es significativo y por qué el manuscrito entra en los objetivos y alcance de la revista.

Por último, debe incluir las siguientes declaraciones:

- Confirmamos que ni el manuscrito ni las partes de su contenido están bajo consideración de publicación o publicados en otra revista.
- Todos los autores aprueban el manuscrito y aceptan el sometimiento a la *Revista de Hematología*.

Preparación del manuscrito

Consideraciones generales

- **Artículos originales**
  - Carta de presentación
  - Carta de cesión de derechos
  - Manuscrito anónimo:
    - Resumen en español e inglés (máximo 250 palabras) con los apartados de Introducción, Material y métodos, Resultados, Conclusiones y Palabras clave.
    - Secciones: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones.
    - Figuras y tablas: Un máximo de 5 (contando figuras y tablas).
    - Secciones complementarias: Agradecimientos (opcional), Contribución de los autores, Conflictos de interés (si es necesario), Referencias.
- **Revisiones breves, sistemáticas y artículos de opinión**

- Carta de presentación
- Carta de cesión de derechos
- Manuscrito anónimo:
  - Resumen en español e inglés (máximo 250 palabras) con las secciones de Antecedentes, Metodología, Resultados, Conclusiones y Palabras clave
  - Secciones: La revisión tiene que ser organizada de manera lógica con secciones y subsecciones específicas que permitan un mejor entendimiento del artículo. Tiene que cumplir con las especificaciones de las guías Prisma.
  - Figuras y tablas: Un máximo de 7 (contando figuras y tablas).
  - Secciones complementarias: Agradecimientos (opcional), Contribución de los autores, Conflictos de interés (si es necesario), Referencias.

- **Cartas al editor**
  - Carta de presentación
  - Carta de cesión de derechos
  - Manuscrito anónimo:
    - Texto no mayor a 2000 palabras, dirigido al editor de la revista.
    - Secciones: de acuerdo con el criterio del autor.
    - Figuras y tablas: Un máximo de 2 (contando figuras y tablas).
    - Secciones complementarias: Agradecimientos (opcional), Conflictos de interés (si es necesario), Referencias (hasta 6 referencias).
- **Series de casos**
  - Carta de presentación
  - Carta de cesión de derechos
  - Manuscrito anónimo:
    - Resumen en español e inglés (máximo 150 palabras) con las secciones de Antecedentes, Caso Clínico, Conclusiones y Palabras clave.
    - Texto no mayor a 1500 palabras.
    - Secciones: Introducción, Descripción del caso, Confidencialidad del paciente, Figuras o tablas, Discusión, Conclusión y recomendaciones.
    - Figuras y tablas: Un máximo de 3 (contando figuras y tablas).
    - Secciones complementarias: Agradecimientos (opcional), Conflictos de interés (si es necesario), Referencias (mínimo 15 referencias).

Acrónimos o abreviaciones: Se deben definir la primera vez que aparecen en el texto, tanto en el resumen, como en el texto y en las figuras o tablas si es necesario. Cuando se añade por primera vez, se debe escribir entre paréntesis después de las siglas. En caso de que las siglas estén en otro idioma se deberán escribir con el estilo *Itálica*.

Unidades internacionales: Se deben usar los términos aprobados por el Sistema Internacional de Unidades.

Ecuaciones: Si se utiliza el software de Word para escribir el manuscrito, favor de usar el editor de ecuaciones de Microsoft. Las ecuaciones se deben presentar en formato editable para el comité editorial y no aparecer en formato de imagen.

Secciones

Título: El título del manuscrito debe ser conciso, específico y relevante, Al final del título se debe especificar si es un artículo original, de revisión, serie de casos, etc. No se deben incluir abreviaciones en el título, a menos de que se trate de un gen o alguna proteína específica. No es necesario agregar un título corto, en caso de que se incluya, éste será removido por la oficina editorial.

Lista de autores y afiliaciones: Se debe enlistar el nombre completo de los autores en el orden en que serán registrados. Para las afiliaciones se debe incluir la dirección completa incluyendo, ciudad, código postal, estado/provincia y país. Al menos uno de los autores tiene que ser designado como autor de correspondencia. Es responsabilidad del autor de correspondencia asegurarse que firmen la carta de cesión de derechos y acepten la publicación del manuscrito en la *Revista de Hematología*. Después de ser aceptado, ya no se podrá hacer cambios en cuanto al nombre de los autores o las afiliaciones.

Las adscripciones de los autores de los artículos son, de manera muy significativa, el respaldo de la seriedad, basada en la experiencia de quienes escriben. El hecho de desempeñarse en una institución de enseñanza, de atención hospitalaria, gubernamental o de investigación no describe la experiencia de nadie. Lo que más se acerca a ello, es la declaración de la especialidad acreditada junto con el cargo ocupado en un servicio o una dirección. Cuando solo se menciona el nombre de la institución hospitalaria ello puede prestarse a interpretaciones muy diversas: efectivamente, labora en un gran centro hospitalario, pero se desempeña en funciones estrictamente administrativas, ajenas al tema de la investigación, estrictamente clínico.

Enseguida de la adscripción de cada autor es indispensable incluir el identificador ORCID para evitar errores y confusiones en los nombres de los autores, en el momento de identificar su producción científica y poder distinguir claramente sus publicaciones. A continuación de los identificadores y datos de los autores deberá declararse si se recurrió a la inteligencia artificial (IA). Si los programas informáticos detectan este uso no declarado, ello será motivo de no aceptación del artículo.

Resumen: Se deberá incluir en el manuscrito el resumen en español e inglés. El largo del resumen será de 250 palabras. No debe contener resultados que no estén comprobados en el texto principal. Para los artículos originales debe conformarse por los siguientes apartados: **Introducción:** se menciona el propósito del estudio, introducción hacia la pregunta de investigación y el contexto que envuelve el tema principal del estudio. **Métodos:** se describe el método principal aplicado, resaltando las características de los participantes o pacientes incluidos en el estudio, al igual que el periodo del estudio y dónde se realizó. En caso de que el estudio esté registrado y aprobado por algún comité, se menciona el número de registro. **Resultados:** Se resumen las principales aportaciones del estudio. **Conclusiones:** se describen las principales interpretaciones y relevancias que se demostraron con el estudio que deben estar en concordancia con su objetivo. **Palabras clave:** Se deben incluir después del resumen, de tres a seis palabras clave adecuadas. Se recomienda que estas palabras clave estén basadas en los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) utilizados por la *National Library of Medicine* o que sean términos comunes dentro de la disciplina hematológica.

Introducción

La introducción debe situar brevemente el estudio en un contexto amplio y subrayar su relevancia. Es esencial definir el objetivo del trabajo y su importancia, incluyendo las hipótesis específicas que serán evaluadas. Deben revisarse detalladamente los avances más actuales de la investigación en el campo y citar los estudios clave. Finalmente, mencionar de manera concisa el objetivo principal del estudio y resaltar las conclusiones más relevantes. La introducción debe ser accesible para personas que no estén especializadas en el tema del artículo.

Material y métodos

Deben describirse con suficiente detalle para que otras personas puedan replicar y utilizar los resultados publicados. Los métodos y protocolos nuevos deben explicarse en detalle, mientras que los métodos ya establecidos pueden describirse de manera breve y con las citas correspondientes. Proporcione el nombre y la versión de cualquier software utilizado, al igual que el tipo de equipos utilizados. Incluir el tipo, periodo y lugar del estudio.

Resultados

Proporcionar una descripción clara y concisa de los resultados obtenidos en el estudio, su interpretación y las tendencias encontradas orientadas hacia las conclusiones que puedan extraerse.

Discusión

Los autores deben discutir los resultados más relevantes y cómo pueden interpretarse en comparación con la perspectiva de estudios previos. Los hallazgos y sus implicaciones deben discutirse en un contexto más amplio.

Deben mencionarse las limitaciones del estudio, al igual que futuras direcciones que puede tomar la investigación.

Conclusiones

Esta sección debe darle cierre al trabajo y mencionar la repercusión que pueden tener los resultados encontrados en el estudio sobre la situación actual del tema elegido.

Contribución de los autores

Se espera que cada autor haga contribuciones sustanciales con la concepción y el diseño del manuscrito, o en la adquisición, análisis o interpretación de los datos, o en la creación o uso de software para la realización del manuscrito, o que haya participado en la escritura del borrador o el artículo final, y que hayan aprobado la versión final del manuscrito. Se recomienda incluir en los artículos, en los que haya varios autores, un pequeño párrafo que especifique (con las iniciales de los nombres) las contribuciones de cada autor con el manuscrito:

Conceptualización, X.X. y Y.Y.; Metodología, X.X. y Y.Y.; Software, X.X.; Validación X.X.; Análisis formal, X.X. y Y.Y.; Investigación, X.X.; Obtención de recursos, X.X. y Y.Y.; Análisis de datos, X.X. y Y.Y.; Escritura-preparación del borrador original, X.X., Y.Y. y Z.Z.; Escritura-revisión y edición, X.X. y Y.Y.; Visualización, X.X.; Supervisión, X.X. y Z.Z.; Administración del proyecto, X.X. y Y.Y.; Adquisición de financiamiento, Y.Y.

Financiamiento

Si el estudio recibió financiamiento es importante mencionar todas las fuentes de financiamiento involucradas, indicando claramente becas o fondos que haya recibido en apoyo a su investigación.

Agregar la siguiente declaración: "Esta investigación no recibió ningún financiamiento externo" o "Esta investigación fue financiada por (Nombre del financiador) con el número de beca o fondo (xx).

Consideraciones éticas

En esta sección, en los artículos que lo requieran, debe agregarse la declaración del Comité Revisor Institucional y el número de registro aprobado para estudios realizados en humanos o animales. Agregar el apartado: "Este estudio fue realizado de acuerdo con las guías de la Declaración de Helsinki, y aprobado por el Comité de Ética y/o Investigación y/o Bioseguridad o Nombre del instituto (Código de protocolo XXX y fecha de aprobación)" o "En este estudio no se necesitó la aprobación del Comité de Ética, debido a la siguiente razón (detallar la justificación)" o "No aplica" para estudios que no involucren estudios en humanos o animales.

Declaración del consentimiento informado

Cualquier tipo de artículo que incluya estudios en humanos debe tener la siguiente declaración: "Se obtuvo consentimiento informado de todos los sujetos involucrados en el estudio" o "En este estudio no se necesitó consentimiento informado debido a la siguiente razón (detallar la justificación") o "No aplica" en estudios que no involucren humanos.

Agradecimientos

En esta sección puede reconocerse cualquier apoyo recibido para la elaboración del estudio que no sea por parte de los autores o de algún financiador. Puede incluir apoyo técnico, administrativo o donaciones de cualquier índole.

Conflictos de interés

Los autores deben identificar y declarar cualquier circunstancia o interés personal que pueda entenderse como una influencia en la representación o interpretación de los resultados de la investigación. Si no existe ningún conflicto de intereses, mencionar la siguiente declaración: "Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses".

Cualquier influencia de los patrocinadores en la selección del proyecto de investigación, diseño del estudio, recopilación, análisis o interpretación de datos, redacción del manuscrito, o en la decisión de publicar los resultados debe ser declarada en esta sección. Los proyectos financiados por la industria deben prestar especial atención a declarar completamente la participación del financiador. Si los patrocinadores no tuvieron ninguna participación, se debe indicar: "Los patrocinadores no participaron en el diseño, ejecución, interpretación o redacción del estudio".

Referencias

Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Las bibliografías deben estar en estilo Vancouver. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, se agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial. Todas las referencias que lo contengan deben incluir su DOI.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Grunwald MR, McDonnell MH, Induru R, Gerber JM. Cutaneous manifestations in leukemia patients. Semin Oncol 2016; 43: 359-365. https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.02.020

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma: Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991; 120-129.

Si se trata del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

Transmisión de los derechos de autor

Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez solo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Figuras y tablas

- Todas las tablas incluidas en el artículo deben colocarse al final del manuscrito anónimo después de las referencias. Las tablas deben estar referenciadas en el texto y enumeradas según el orden de aparición. (Tabla 1, Tabla 2, etc.)
- Todas las tablas deben de tener un título claro y conciso y una breve explicación de lo que se quiere representar.
- Todas las figuras deben tener un pie de imagen claro y conciso y una breve explicación de lo que se quiere representar. Éste debe colocarse al final del manuscrito anónimo.
- En el caso de las tablas muy grandes, puede reducirse el tamaño de la letra hasta 10 puntos. Para la elaboración de tablas debe utilizarse la herramienta de Tabla de Microsoft Word.
- La *Revista de Hematología* acepta figuras o esquemas a color.
- Las gráficas o esquemas deben enviarse como archivo editable, ya sea en formato .XLS o .PPT.
- Las fotografías deben enviarse en .JPG o .TIFF, con 300 ppp de resolución y medir aproximadamente 10 x 13 cm.
- Se recomienda que las imágenes se realicen en software profesionales. En caso de que no se tenga la disponibilidad, el grupo editorial se reserva el derecho de solicitar los datos o la información necesaria para la elaboración apropiada de dicha imagen.

Declaraciones

Declaración de derechos humanos y de los animales

Los autores deben declarar si el artículo contiene algún estudio con sujetos humanos o animales realizado por alguno de los autores.

Referencias clave

Los autores deben incluir de 4 a 5 referencias importantes utilizadas en el artículo.

Permisos

Los autores deben declarar si las Figuras y Cuadros son originales.

La *Revista de Hematología* se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión de éste, sin que ello derive en un cambio de su contenido.

Si tiene dudas puede dirigirse al editor en jefe, Dr. Christian Ramos, al correo: editorenjefe@amehac.org

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

A la Revista de Hematologí a

Por medio de la presente, los autores que suscriben este documento ceden de manera voluntaria e irrevocable los derechos de publicación y distribución del manuscrito titulado: _____

_____

Los autores declaran que son los autores legítimos de este trabajo y garantizan que el manuscrito es original, no ha sido publicado previamente ni está en proceso de evaluación en ninguna otra revista. Asimismo, en caso de aceptación, autorizan a la Revista de Hematología a reproducir, distribuir y comunicar públicamente el contenido del artículo en cualquier medio o formato, respetando siempre los derechos morales de los autores.

Los autores se comprometen a que, en caso de haber utilizado material sujeto a derechos de autor de terceros, se han obtenido los permisos correspondientes para su reproducción, y se ha citado de forma adecuada la fuente original. Además, asumen la responsabilidad total sobre cualquier reclamación de derechos de autor o conflictos éticos que puedan surgir en relación con el contenido del manuscrito.

De igual manera, los autores autorizan el uso de las tablas, figuras y cualquier otro material complementario incluido en el manuscrito, siempre que se reconozca la autoría correspondiente. Los autores entienden que, en caso necesario, la Revista de Hematología podrá realizar modificaciones menores en el texto, como correcciones de estilo o de formato, siempre respetando el contenido original del trabajo. Igualmente, aceptamos que el artículo pueda ser distribuido en plataformas de acceso abierto o en cualquier medio que garantice su difusión y visibilidad. Los autores estamos conformes que no se recibirá compensación económica alguna presente o futura, por la publicación, distribución y/o reproducción del manuscrito detallado anteriormente.

Nombre	Firma
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

NOTA IMPORTANTE

Una vez que reciba la comunicación de "artículo aceptado" su contenido no podrá ser corregido ni retirado. Si algún inconveniente hubiere, el mismo deberá aclararse en la correspondiente sección de cartas al editor en la edición inmediata siguiente al envío de la carta.

DATOS DE CONTACTO

- Correo electrónico: editorenjefe@amehac.org
- Página web: https://revistadehematologia.org.mx/