

Liliana Teruel-Leyva¹**E-mail:** lilianateruelleyva@gmail.com**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6014-7157>Leonardo Silva-dos Santos²**E-mail:** leonardosantos1220@gmail.com**ORCID:** <https://orcid.org/009-002-7554-6422>Daniela Stefania Gallardo-Ruiz³**E-mail:** dannygallardo49@gmail.com**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0009-2070-2759>Doménica Cristina Ruiz-Mera⁴**E-mail:** dcruizm@estud.usfq.edu.ec**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0008-6604-0626>José Eduardo Orozco-Ruiz⁵**E-mail:** jeorozcoruiz95@gmail.com**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0001-4980-7070>Byron Allan Cachott-Brito⁶**E-mail:** allan.cachott@outlook.de**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0009-0814-2779>¹ Universidade Federal da Fronteira Sul. Brasil.² Hospital de Clínicas de Passo Fundo, Rio Grande do Sul. Brasil.³ Universidad Nacional de Chimborazo. Ecuador.⁴ Universidad San Francisco de Quito. Ecuador.⁵ Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Ecuador.⁶ Investigador independiente. Ecuador.**Cita sugerida (APA, séptima edición)**

Teruel-Leyva, L., Silva-dos Santos, L., Gallardo-Ruiz, D. S., Ruiz-Mera, D. C., Orozco-Ruiz, J. E., & Cachott-Brito, B. A. (2026). Tricoleucemia: una enfermedad rara en transformación terapéutica. *Revista UGC*, 4(4), 249-256.

Fecha de presentación: 09/07/2026**Fecha de aceptación:** 17/09/2026**Fecha de publicación:** 01/10/2026**RESUMEN**

La tricoleucemia es una neoplasia hematológica infrecuente que ha experimentado importantes avances en su diagnóstico y tratamiento. El presente estudio tuvo como objetivo caracterizar sus principales aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos mediante una revisión bibliográfica de 22 fuentes publicadas en español, inglés y portugués durante los últimos diez años. La evidencia revisada muestra que esta enfermedad representa aproximadamente entre el 1 % y el 2 % de las leucemias linfoides y se caracteriza por una evolución generalmente indolente. Entre sus principales manifestaciones clínicas se encuentran las citopenias, la esplenomegalia y una mayor susceptibilidad a las infecciones. En el ámbito diagnóstico, destaca la identificación de la mutación BRAF V600E y la expresión de marcadores moleculares como CD19, CD20, CD22, CD11, CD25, CD103 y CD123. El tratamiento estándar se fundamenta principalmente en análogos de purinas, que pueden combinarse con rituximab de acuerdo con las

características y condiciones clínicas del paciente. Asimismo, se identificaron avances relacionados con inmunoterapias dirigidas para casos de enfermedad refractaria o recaída. Se concluye que, aunque la baja incidencia de la tricoleucemia limita la realización de ensayos clínicos de gran escala, la cooperación multicéntrica, el seguimiento prolongado y el desarrollo de terapias dirigidas pueden favorecer tratamientos cada vez más precisos y potencialmente libres de quimioterapia.

Palabras clave:

Tricoleucemia, mutación del BRAF V600E, inmunoterapias.

ABSTRACT

Hairy cell leukemia is a rare hematologic neoplasm that has undergone significant advances in its diagnosis and treatment. This study aimed to characterize its main epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects through a literature review of 22 sources published in Spanish, English, and

Portuguese over the past ten years. The reviewed evidence shows that this disease accounts for approximately 1% to 2% of lymphoid leukemias and is generally characterized by an indolent course. Its main clinical manifestations include cytopenias, splenomegaly, and increased susceptibility to infections. From a diagnostic perspective, the identification of the BRAF V600E mutation and the expression of molecular markers such as CD19, CD20, CD22, CD11, CD25, CD103, and CD123 are particularly relevant. Standard treatment is primarily based on purine analogs, which may be combined with rituximab according to the patient's characteristics and clinical condition. Advances involving targeted immunotherapies for patients with refractory or relapsed disease were also identified. It is concluded that, although the low incidence of hairy cell leukemia limits the conduct of large-scale clinical trials, multicenter collaboration, long-term follow-up, and the development of targeted therapies may contribute to increasingly precise and potentially chemotherapy-free treatments.

Keywords:

Hairy cell leukemia, BRAF V600E mutation, immunotherapies.

INTRODUCCIÓN

La tricoleucemia o leucemia de células peludas, es una neoplasia linfoproliferativa crónica de células B maduras, infrecuente y de curso indolente, donde existe una infiltración en médula ósea, bazo y sangre periférica por linfocitos B neoplásicos con determinadas características morfológicas. Fue descrita por primera vez por Bouroncle en 1958 con el nombre de reticuloendoteliosis leucémica y representa aproximadamente el 2% de todas las leucemias a nivel global. A pesar de su baja incidencia, la tricoleucemia se ha ubicado bajo el foco investigativo debido a los avances realizados en la comprensión de su fisiopatología, así como la progresiva innovación en su abordaje terapéutico (Falini & Tiacchi, 2024; Troussard et al., 2024) 2024; Troussard et al., 2024).

Clínicamente es una enfermedad que se presenta en la población adulta de mediana o avanzada edad, con preferencia por el sexo masculino. Las manifestaciones clínicas se derivan de la infiltración celular en diferentes localizaciones, siendo muy usual la pancitopenia, la esplenomegalia y la mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas por la inmunosupresión. Aunque la identificación de las células linfoides con proyecciones citoplasmáticas es lo que confirma el diagnóstico, actualmente requiere de la integración de otros hallazgos morfológicos, inmunofenotípicos e histopatológicos (Maćkowiak et al., 2024).

En las últimas décadas, los avances en la caracterización molecular de la tricoleucemia, particularmente la identificación de alteraciones asociadas a las vías de señalización celular ha llevado a comprender mejor su patogénesis y a perfeccionar el tratamiento direccionado.

Conjuntamente, las terapias han abarcado muchas más medidas aparte de la esplenomegalia, como la administración de interferón alfa y los análogos de las purinas, llegando así a las terapias inmunodireccionadas y ampliando las posibilidades para pacientes con enfermedad refractaria o en recaída. Dicho esto, la presente revisión tiene como objetivo el análisis de los aspectos epidemiológicos, biológicos, clínicos y terapéuticos de la tricoleucemia, abordando las estrategias más recientes para su abordaje (Maćkowiak et al., 2024; Troussard et al., 2024) with men aged above 55 years being the most affected. The most common symptoms of this type of leukemia include splenomegaly, monocytopenia, and neutropenia. In the basic blood count examination, leukopenia with monocytopenia and granulocytopenia, as well as aplastic anemia and/or thrombocytopenia occur. The mutation of β -rapidly accelerated fibrosarcoma (BRAF).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, de tipo revisión de la literatura, donde se caracterizaron los principales aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos descritos en la bibliografía científica en relación con la tricoleucemia. Fueron procuradas fuentes de información en bases de conocimiento validadas como PubMed, Scopus, Lilacs, Springer y otras de interés, en los idiomas inglés, español y portugués. Los textos fueron procurados con descriptores generales como “tricoleucemia”, “diagnóstico molecular”, “inmunoterapia” y otros, procurando artículos actualizados.

Se revisaron 22 bibliografías para la confección de este artículo, considerando el nivel de relevancia científica y la afinidad con el tema planteado. Fueron aceptados apenas artículos y textos con fecha de publicación no mayor a 10 años en los idiomas inglés, español y portugués. Se descartaron aquellos textos procedentes de fuentes con escasa validez científica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tricoleucemia es una de las neoplasias hematológicas más raras hasta el momento, con una incidencia de entre el 1 % y 2% dentro de las leucemias linfoides, siendo esta de alrededor de 0,3 casos por cada 100 000 habitantes/año, aunque estas cifras pueden variar en dependencia de las características de la población y las regiones geográficas. Sin embargo, la prevalencia real de la enfermedad resulta extremadamente difícil de establecer debido a la rareza de la neoplasia, su evolución indolente y prolongada y la elevada tasa de supervivencia. En Latinoamérica, las cifras relativas a esta patologías se suelen incluir en el apartado de leucemias, por lo que resulta difícil realizar una caracterización efectiva (Dores et al., 2018).

La enfermedad afecta principalmente a los adultos de mediana y avanzada edad, con preferencia por rango etario

de entre 50 y 60 años. Asimismo, tiene una predominancia muy llamativa en el sexo masculino, siendo los hombres entre el 75 % y el 80 % del total de pacientes diagnosticados, según datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) de Estados Unidos. Existen también diferencias de acuerdo con origen étnico y geográfico, con una mayor incidencia en poblaciones de rasgos caucásicos. No obstante, estas distinciones deben observarse bajo diferentes factores de sesgo, entre ellos y más importante de todos la accesibilidad al diagnóstico (Leite Martins et al., 2026).

La etiología de la tricoleucemia es en gran parte desconocida hasta hoy, pues no se ha concretado un factor de riesgo modificable concreto. Muchas literaturas mencionan la exposición ocupacional y ambiental a pesticidas, derivados del petróleo y las actividades agrícolas como elementos relacionados con la patogénesis, sin embargo, la evidencia disponible no es definitiva, siendo el establecimiento de componentes predisponentes un desafío metodológico (Ismaeel et al., 2023).

La evolución natural de la patología clásica se caracteriza por un curso lento e indolente, con una enorme proporción de pacientes asintomáticos sin necesidad inmediata de tratamiento. Al introducir las nuevas terapias hematológicas la supervivencia y el pronóstico han cambiado completamente, siendo el tiempo de remisión de 10 años superior al 90 % de los pacientes en diversos investigadores. No obstante, estos datos no pueden generalizarse debido a la infrecuencia de la enfermedad que impide la realización de estudios epidemiológicos representativos. De esta forma, la integración de registros multicéntricos, la colaboración internacional y los estudios longitudinales de seguimiento prolongado siguen siendo la piedra angular en la adquisición de nuevos conocimientos sobre la tricoleucemia (Dores et al., 2018).

La tricoleucemia clásica (HLC) es una entidad neoplásica derivada de los linfocitos B maduros, cuyas células tienen un perfil de expresión génica que envuelve a las células B de memoria y presentan gran afinidad por ciertos nichos tisulares como la médula ósea y la pulpa roja del bazo. Estas células cancerígenas presentan un citoplasma amplio con proyecciones finas e irregulares que originan un aspecto peludo distintivo. A su vez, expresan marcadores de células B maduras con gran intensidad en conjunto con un patrón inmunofenotípico particular. Si bien el índice de proliferación celular es bajo, dichas células representan tienen una supervivencia prolongada, debido a la activación de vías intracelulares y las señales del microambiente. Por tanto, la acumulación es una de las líneas de identidad de la enfermedad y estará mediada por otros fenómenos como la apoptosis, migración, adhesión y retención tisular (Duarte et al., 2023).

El elemento molecular distintivo de la HCL clásica es la mutación BRAF V600E, que se ha llegado a identificar en el 90 % - 95 % de los pacientes. La misma se trata de

una sustitución de valina por ácido glutámico en el exón 15 del gen BRAF, que es una serina integrante de la vía RAS-RAF-MEK-ERK/MAPK, siendo esta vía mitógena altamente estimulada independientemente de las señales extracelulares. Esto conduce a la fosforilación persistente de MEK y más delante de ERK, que son aquellos programas transcripcionales relacionados con la supervivencia, diferenciación y fenotipo general de las células neoplásicas. En algunos estudios experimentales, la inhibición artificial del BRAF ha logrado revertir parcialmente el fenotipo molecular y morfológico típico de las células peludas, demostrando la dependencia biológica hacia dicha vía y siendo este el punto de partida para el uso más reciente de inhibidores BRAF y MEK (Bohn et al., 2021; Duarte et al., 2023).

Además de la alteración del BRAF, las alteraciones en el microambiente de la médula ósea y el bazo también se relacionan con la patogénesis de la HCL clásica. Estos proporcionan señales importantes para la supervivencia, migración y adhesión de las células leucémicas mediante interacciones estromales, de la matriz extracelular, quimiocinas y otras moléculas. La expresión de receptores como CXCR4 y algunas integrinas favorece la retención celular en los nichos, mientras que la interacción con fibronectinas y vitronectinas estimula la adhesión y supervivencia. Dicho esto, es posible entonces explicar algunas características de la enfermedad como la infiltración y retención de células neoplásicas en la pulpa roja, contribuyendo a la esplenomegalia, mientras que la sustitución progresiva del tejido hematopoyético normal lleva paulatinamente a la pancitopenia. La fibrosis reticulínica a nivel de la médula ósea es relacionada también con la producción y organización de componentes de la matriz extracelular con mediadores como el factor de crecimiento beta y fibroblástico (Bohn et al., 2021).

A nivel genómico, la alteración del BRAF ya mencionada es el factor dominante, sin embargo, la HCL clásica tiene una gran heterogeneidad molecular adicional. Algunas de las anomalías concomitantes descritas en la literatura son además las mutaciones inactivantes del CDKN1B, que codifica la proteína reguladora p27, así como otras variantes en genes más relacionados con los fenómenos epigenéticos como el KMT2C, el KMT2D, el CREBBP, el ARID1A y el EZH2. Se ha documentado casos con BRAF no mutado, donde los exámenes de cariotipo y afines han demostrado mutaciones del MAP2K1, que es un mecanismo alternativo que sustenta la vía común de activación de la enfermedad. De la misma forma, alteraciones del TP53 han sido incluidas en perfiles de pacientes con variantes de alto riesgo y peor respuesta terapéutica (Tiacchi et al., 2015)2015.

Resumiendo, la fisiopatología de la tricoleucemia debe entenderse como el resultado de una interacción entre un evento oncogénico central, que es la activación del BRAF/MAPK, y un microambiente tisular que va a favorecer la

supervivencia, persistencia y adhesión de las células tumorales. Esta línea de pensamiento permite integrar las principales características clínicas de la enfermedad, así como su tropismo por la médula ósea y el bazo, proporcionando a su vez elementos para el desarrollo de dianas terapéuticas moleculares basadas en la ingeniería inmunológica y genética (Bohn et al., 2021; Tiacci et al., 2015).

Clasificación, presentación clínica y diagnóstico

La HCL clásica es actualmente incluida en la quinta edición de la Clasificación de Tumores Hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud como parte del grupo de linfomas y leucemias esplénicas de células B, junto con el linfoma esplénico de zona marginal, el linfoma esplénico difuso de células B pequeñas de la pulpa roja y la leucemia esplénica de células B con nucléolos prominentes. La HCL clásica presenta células B maduras con proyecciones citoplasmáticas que infiltran predominantemente médula ósea y bazo. El inmunofenotipo predominante es el positivismo de CD19, CD20, CD22, CD11, CD25, CD103 y CD123, asociado a la ya explicada mutación del BRAF V600E (Uribe-Franco & Milán-Salvatierra, 2021).

Entre los cambios más recientes en la clasificación, se cita en la literatura que la anteriormente llamada tricoleucemia variante (HCL-v) ha sido separada de la variante clásica. Esto debido a que ambas comparten características morfológicas celulares y tróficas, sin embargo, la primera presenta leucocitosis, células de mayor tamaño con nucléolos prominentes, ausencia de monocitopenia y un menor grado de fibrosis medular. Asimismo, esta carece de la expresión de CD25, CD123, anexina A1 y de la mutación BRAF V600E, haciendo más difícil la terapia inmune direccionada, por lo que fue excluida del grupo como simplemente una variante más de la forma clásica y hoy se ve como una entidad independiente. Es así como fue introducida la categoría de linfoma/leucemia esplénico de células B con nucléolos prominentes, englobando los casos anteriormente denominados como HCL-v y otros como las leucemias prolinfocíticas B CD5 negativas.

Regresando a la HCL clásica, su diagnóstico diferencial incluye otras neoplasias esplénicas de células B, especialmente el linfoma esplénico marginal y el linfoma esplénico difuso de células B pequeñas de la pulpa roja. Este puede presentarse con una esplenomegalia importante, así como con linfocitos circulantes con prolongaciones citoplasmáticas, no obstante, carece del perfil inmunofenotípico clásico y de la mutación genética base, teniendo otras alteraciones recurrentes como mutaciones en los genes NOTCH2, KLF2 y TNFAIP3. En cuanto a la infiltración, en el linfoma marginal esplénico esta es difusa en el bazo y presenta un patrón típico intrasinusoidal dentro de la médula ósea. Otras patologías que deben considerarse son el linfoma linfoplasmocítico, el linfoma de células

del manto en su fase leucémica y otros síndromes proliferativos de células B maduras (Alaggio et al., 2022).

La presentación clínica de la HCL clásica es variable y sujeta principalmente al grado de infiltración de la médula ósea y el bazo, así como a las alteraciones hematológicas sustentadas por dicho fenómeno. Existe una tríada clásica que es la de citopenia, esplenomegalia y aumento de la susceptibilidad a las infecciones, siendo que gran parte de los pacientes puede encontrarse sin síntomas en el momento del diagnóstico, siendo identificada la patología como un hallazgo incidental con alteraciones del hemograma. Al haber manifestaciones clínicas no es infrecuente el relato de fatiga y debilidad de larga evolución, consecuentes ambas de la anemia. La trombocitopenia puede generar cualquier tipo de síntoma hemorrágico y, a nivel de examen físico, la esplenomegalia es un hallazgo típico, pudiendo ir desde un aumento discreto hasta la presencia de un grado masivo (Mendez-Hernandez et al., 2023).

La pancitopenia es la principal alteración hematológica, que puede afectar a una, varias o a todas las líneas celulares sanguíneas. La anemia, neutropenia y trombocitopenia tendrán variable intensidad en dependencia de la severidad de la infiltración neoplásica. La monocitopenia, por otro lado, es considerada uno de los hallazgos más importantes de la HCL clásica, presente en un número importante de pacientes y siendo un punto importante en la sospecha de la enfermedad frente a otros diagnósticos hematológicos. La expresión clínica de dichas deficiencias está dada por un perfil de fatiga, disminución de la tolerancia al esfuerzo físico, hemorragias variables y susceptibilidad a infecciones oportunistas (Robak et al., 2025b).

Las complicaciones infecciosas son especialmente relevantes y muchas veces constituyen la forma de presentación inicial de la HCL clásica. Dicha susceptibilidad no depende de la neutropenia de manera exclusiva, son también de la monocitopenia y otros desbalances de la inmunidad celular, la función de las células NK y las irregularidades en el proceso de presentación de antígenos. Existe posibilidad de desarrollar infecciones tanto convencionales como oportunistas, dadas por gérmenes infrecuentes como micobacterias, hongos y virus. Puede haber también síntomas B asociados, como fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna y astenia, sin embargo, no son la regla general como en otras neoplasias linfoproliferativas (Mendez-Hernandez et al., 2023).

La afectación ganglionar es rara, al igual que la infiltración extramedular, siendo observadas en pacientes con enfermedad avanzada o que han presentado recaídas. Las localizaciones más habituales descritas en la literatura son hueso, hígado, piel y sistema nervioso. Existen casos reportados que no han presentado alteraciones laboratoriales en el hemograma, o estas han sido bastante leves, generando un diagnóstico tardío. Al existir tanta

heterogeneidad en la clínica de la HCL clásica, es importante considerarla dentro de los diagnósticos diferenciales de citopenias persistentes, especialmente si existe afectación monocítica (Robak et al., 2025b).

Dicho esto, el diagnóstico se establece mediante la integración de hallazgos clínicos, hematológicos, histopatológicos y moleculares. En el hemograma suelen evidenciarse las citopenias típicas, especialmente de las series roja y blanca, muy importante en este punto es la monocitopenia, que debe encender el foco para contemplar la HCL clásica entre los diferenciales. En el frotis de sangre periférica, la identificación de las llamadas “células peludas” es el hallazgo típico, estas deben ser de tamaño pequeño o mediano, con núcleo generalmente ovalado o reniforme, una cromatina laxa y nucléolo poco evidente. El citoplasma de la célula es amplio, pálido y con las proyecciones típicas, finas e irregulares, proyectadas hacia la superficie celular (Robak et al., 2025a).

En la mayoría de los casos el número de células neoplásicas en sangre periférica suele ser bastante reducido. A citometría de flujo es una de las herramientas fundamentales en este sentido, demostrando la existencia de una población clonal de células B maduras con expresión superficial de CD19, CD20 y CD22, con restricción de las cadenas de inmunoglobulinas de tipo ligeras. En el perfil clásico de la HCL se incluye además la expresión de otros antígenos de superficie como CD11c, CD25, CD103 y CD123, que son la base del denominado HCL immunologic score. Esta herramienta otorga una puntuación por cada marcador expresado, siendo la sumatoria de 3 a 4 puntos altamente sugestiva para el diagnóstico (Langabeer, 2024).

En el análisis de la médula ósea se confirmará y cuantificará la infiltración neoplásica, especialmente cuando la cantidad de células circulantes es escasa. El aspirado medular puede verse bastante comprometido debido al aumento de fibras de reticulina, dando lugar al llamado “aspirado seco”. Histológicamente, puede haber infiltración intersticial o difusa, siendo separadas las células por un abundante citoplasma, con el aspecto característico de “huevo frito”. En el estudio inmunohistoquímico se demuestra la existencia de los marcadores moleculares ya mencionados, siendo especialmente útil el CD20 y el PAX5. Existen otros marcadores complementarios que se mencionan en la literatura como la anexina A1, el DBA.44, el TRAP y la ciclina D1, que permite la diferenciación con otras neoplásicas de células B esplénicas (Langabeer, 2024; Robak et al., 2025a).

La comprobación de la mutación BRAF V600E es otro elemento molecular de gran relevancia en el diagnóstico de la HCL clásica, detectado en aproximadamente el 90 % de los pacientes. Esto puede realizarse mediante la reacción en cadena específica de la polimerasa, realizada directamente en el alelo, así como con otras técnicas de secuenciación genética. Sin embargo, un resultado negativo

no debe excluir esta entidad de los diferenciales, pues hay casos infrecuentes donde no existe la denominada alteración de los genes. Ante estos fenotipos atípicos, el diagnóstico se debe realizar por exclusión de otros tipos de neoplasias de células B maduras (Langabeer, 2024).

Desde un punto de vista práctico, se puede estructurar un flujograma diagnóstico que inicie en la sospecha clínica ante un paciente con o sin sintomatología acompañado de las mencionadas alteraciones en el hemograma. En este punto el primer paso será el frotis de sangre periférica y la citometría de flujo, que deberá demostrar la existencia de la población clonal específica y establecer la sospecha de HCL clásica. Posteriormente, el estudio anatomopatológico del aspirado medular en conjunto con los métodos de estudio inmunohistoquímicos permitirá la confirmación de la enfermedad (Robak et al., 2025a).

Tratamiento: de la quimioterapia a la terapia de precisión

La HCL clásica presenta un curso indolente, por tanto, el diagnóstico no siempre implica la urgencia de tratar como en otras patologías hematológicas. En pacientes asintomáticas y con parámetros clínicos y sanguíneos conservados lo ideal es el seguimiento y control. Dicho esto, la terapéutica suele iniciarse cuando existen manifestaciones atribuibles a la patología o signos de progresión de la misma. Entre los criterios mencionados en la literatura se citan la existencia de hemoglobina menor a 11 g/dl, una plaquetopenia inferior a $100 \times 10^9/L$ o conteo de neutrófilos menor a $10^9/L$. Otras indicaciones para inicio del tratamiento son la esplenomegalia sintomática y progresiva, la recurrencia de infecciones y los síntomas B.

Antes del inicio del tratamiento es vital el realizar una evaluación minuciosa del estatus del paciente, sobre todo de aspectos como la presencia de infección activa, las comorbilidades, la función renal y hepática y el grado de inmunosupresión que presenta, pues dichos elementos pueden condicionar la elección del tratamiento, siendo bastante significativo en el uso de los análogos de las purinas, que generan mielosupresión y linfopenia prolongada. Por otro lado, en pacientes de edad avanzada o con elevada fragilidad la terapéutica debe ser individualizada, dando prioridad a las estrategias no quimioterápicas (Paillassa et al., 2024).

El abordaje terapéutico de la tricoleucemia ha tenido grandes cambios en las últimas décadas, anteriormente la esplenectomía era la principal intervención, pues mejoraba las citopenias relacionadas con el secuestro, sin interferir en la infiltración celular neoplásica, por lo que no modificaba definitivamente el curso de la enfermedad. En la década de 1980 la implementación del interferón alfa permitió obtener mejores respuestas hematológicas, controlando la enfermedad en un gran número de pacientes. Sin embargo, la remisión completa era infrecuente y requería de una administración continua. Posteriormente, fueron incorporados al esquema terapéutico los análogos

de purinas, fundamentalmente la pentostatina y la claribidina, generando grandes cambios en la historia natural de la enfermedad. Desde entonces, estos fármacos se sitúan en la base del tratamiento.

Actualmente, la claribidina y la pentostatina son la primera línea en la mayoría de los protocolos, aunque la primera es la más escogida debido a la posibilidad de realizar un ciclo corto. En monoterapia, la claribidina ha demostrado una respuesta terapéutica completan en alrededor del 50 % al 80 % de los pacientes. La pentostatina tiene también una gran eficacia, sin embargo, al requerir de administraciones repetidas para alcanzar la meta terapéutica no es siempre la primera opción. A pesar de ello, los análogos de purinas generan una mielosupresión significativa, con un alto riesgo de neutropenia, fiebre e infecciones oportunistas. Además, no erradican por completo el clon neoplásico, pues una proporción relativa de pacientes mantiene enfermedad residual medible y puede tener recaídas tardías.

Con la incorporación del rituximab como anticuerpo monoclonal anti-CD20 se pudo profundizar en la respuesta terapéutica. Existen estudios donde la administración concomitante de este con claribidina se derivó en una respuesta completa cercana al 97 % en seis meses, frente a solo el 24 % observado en protocolos de solo análogos de purinas. Esta combinación puede asociarse con mayor riesgo de trombocitopenia transitoria, por lo que la implementación de este protocolo debe ser individualizada. Algunas recomendaciones basadas en evidencia favorecen este esquema en pacientes jóvenes y clínicamente aptos (Paillassa et al., 2024) whose favorable prognosis has changed with the use of purine nucleoside analogs (PNAs).

La recaída en la HCL se define por la reaparición de células neoplásicas en sangre periférica y/o médula ósea después de haber sido patentada una respuesta previa, misma que puede o no asociarse a nuevas citopenias, esplenomegalia u otros signos clínicos. Es importante distinguir que la detección aislada de la enfermedad residual o de una población clonal pequeña no constituye, *per sé*, una indicación absoluta de tratamiento; esta decisión terapéutica debe basarse en criterios similares a los empleados al inicio del diagnóstico, como las citopenias progresivas, la persistencia sintomática, la presencia de infecciones recurrentes y la esplenomegalia (Troussard et al., 2024) including HCL variant (HCL-V).

La duración de la primera remisión es uno de los principales elementos para seleccionar la línea de tratamiento posterior. En aquellos casos donde se evidencia recaída tardía, después de respuesta prolongada al esquema con claribidina o pentostatina puede reiniciarse una monoterapia con análogos de purina, especialmente si el tiempo libre de enfermedad fue de cinco años o más. No obstante, la terapia repetitiva con dichos fármacos se asocia con respuestas menos duraderas en el tiempo, así como

con acumulación de la toxicidad hematológica e inmune. La adición de rituximab en estos casos aumenta la efectividad del tratamiento en la enfermedad residual, siendo una estrategia importante a considerar (Paillassa et al., 2024).

La enfermedad refractaria, las recaídas múltiples y precoces son escenarios típicamente complejos. Aquí conviene realizar una revisión del diagnóstico primario, la documentación de los esquemas ya realizados y la caracterización molecular que incluya la pesquisa de la mutación BRAF V600E, además de considerar otras alteraciones de la vía MAPK. Al encontrar dicha alteración genética, será posible aplicar tratamientos contra BRAF. En consecuencia, el manejo actual de la HCL clásica multi-recaída ha evolucionado, siendo posible la utilización de análogos de purinas de manera aislada o en asociación con anti-CD20 e inhibidores de BRAF y MEK (Paillassa et al., 2024).

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la tricoleucemia

La identificación de la mutación BRAF V600E es el evento oncogénico central de la HCL clásica, dando no solo una pauta importante para el diagnóstico, sino también para el horizonte terapéutico. La inhibición selectiva del BRAF con vemurafenib ha demostrado gran efectividad en pacientes con múltiples recaídas, con tasas globales de respuesta cercanas al 90 % en los primeros estudios longitudinales. No obstante, la tasa de respuesta completa fue considerablemente menor, patentándose enfermedad residual en un número significativo de pacientes. Dichas limitaciones motivaron la investigación de estrategias combinadas como la asociación de este fármaco con el rituximab, donde la respuesta completa llegó a alcanzar una tasa cercana al 85 % de los pacientes en un tiempo de seguimiento de 34 meses (Tiacchi et al., 2021) 2021.

La reactivación de la vía MAPK/ERK es otro de los mecanismos biológicos que ha evidenciado estar relacionado con la resistencia a la inhibición aislada del BRAF. En este sentido, la combinación del trametinib, que es un inhibidor de la vía MEK, ha demostrado resultados positivos en ensayos clínicos, teniendo tasas de respuesta completa cercanas al 70 % y de supervivencia libre de progresión en 24 meses cercana al 94 %. Dicho esto, vale destacar que la completa negativización de la enfermedad fue menos frecuente que la observada con algunas combinaciones terapéuticas que incluían el rituximab. Entre los efectos adversos mencionados se encuentran la fiebre, escalofríos y la hiperglicemia (Kreitman et al., 2023).

La señalización mediante el receptor de células B es otra vía de supervivencia de las células neoplásicas, por lo que se ha investigado también el uso de inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). Aquí el protagonista ha sido el ibrutinib, que evidenció tasas de respuesta global del 73 % en 36 meses de seguimiento en algunos estudios multicéntricos. Si bien estas respuestas no presentan la efectividad obtenida con el tratamiento de

primera línea en combinación con el rituximab, podrían ser el norte para futuras investigaciones en el manejo de la enfermedad refractaria o recaída de difícil manejo. Entre los efectos adversos citados se encontraron la toxicidad gastrointestinal, la fatiga, las mialgias y los eventos hematológicos. Por tanto, el ibrutinib no constituye hoy un tratamiento patrón en la HCL clásica recaída (Rogers et al., 2021).
 \nIbrutinib can result in durable disease control in patients with HCL who are not expected to benefit from purine analogs. The safety profile of ibrutinib in HCL is similar to that in other diseases with cytopenias and risk of frequent infections.
 \n, Hairy cell leukemia (HCL).

Finalmente, debido a la rica expresión de antígenos de superficie como el CD20 y el CD22 las estrategias inmunoespecíficas se hacen cada vez más atractivas. Se han encaminado algunos estudios con el moxetumomab pasudotox, una inmunoglobulina recombinante anti CD22. En un ensayo con pacientes recaídos o refractarios se demostró una respuesta global del 75 %, con negativización total de la enfermedad residual en el 85 % de los pacientes. En cuanto a la toxicidad de este fármaco, se mencionan el síndrome de fuga capilar y el síndrome urémico hemolítico, siendo descontinuada la comercialización de este en los Estados Unidos por el perfil de seguridad. No obstante, la eficacia de la implementación de terapias inmunológicas dirigidas contra moléculas de superficie específicas parece ser el nuevo norte en el tratamiento de la enfermedad (Kreitman et al., 2018) multicenter, open-label study of moxetumomab pasudotox, a recombinant CD22-targeting immunotoxin, in hairy cell leukemia (HCL).

CONCLUSIONES

La tricoleucemia es una neoplasia hematológica infrecuente que, a pesar de su baja incidencia, ejemplifica los avances en la comprensión y tratamiento de las neoplasias linfoides. Al integrar aspectos como la morfología, el inmunofenotipo y la caracterización molecular se puede delimitar de manera más precisa la HCL clásica de otras patologías linfoproliferativas. Por otra parte, la identificación de la mutación BRAF V600E como alteración molecular central ha posibilitado direccionar el tratamiento y la búsqueda de nuevas alternativas. Conjuntamente, la evolución desde la esplenectomía y el interferón alfa hacia los análogos de purinas revolucionó la historia natural de la enfermedad.

En los últimos años, la investigación con anticuerpos monoclonales y terapias dirigidas contra BARF y MEK han abierto un horizonte en la búsqueda de nuevos tratamientos, particularmente en los casos de pacientes con enfermedad recaída o refractaria a la primera línea. Si bien la baja frecuencia de la tricoleucemia continúa siendo un límite para la realización de grandes ensayos clínicos, la cooperación multicéntrica y el seguimiento prolongado de los casos será un punto decisivo en la implementación

de fármacos cada vez más precisos y potencialmente libres de quimioterapia.

REFERENCIAS

- Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. de O., Berti, E., Bhagat, G., Borges, A. M., Boyer, D., Calaminici, M., Chadburn, A., Chan, J. K. C., Cheuk, W., Chng, W.-J., Choi, J. K., Chuang, S.-S., Coupland, S. E., Czader, M., Dave, S. S., ... Xiao, W. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720–1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
- Bohn, J.-P., Salcher, S., Pircher, A., Untergasser, G., & Wolf, D. (2021). The biology of classic hairy cell leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7780. <https://doi.org/10.3390/ijms22157780>
- Dores, G. M., Matsuno, R. K., Weisenburger, D. D., Rosenberg, P. S., & Anderson, W. F. (2018). Hairy cell leukaemia: A heterogeneous disease? *British Journal of Haematology*, 142(1), 45–51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07156.x>
- Duarte, J., Barreto, M., Eisele, R., Oliveira, A., Santos, A., Sá, I., Horta, M., Fernandes, L., & Duarte, F. (2023). Tricoleucemia: Uma revisão de literatura. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 45, S954. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1714>
- Falini, B., & Tiacchi, E. (2024). Hairy-cell leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 391(14), 1328–1341. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2406376>
- Fernandez, S. (2021, noviembre 24). *Leucemia de células peludas: Comunicación de un caso como parte del abordaje de fiebre de origen desconocido*. Revista de Hematología.
- Ismaeel, A., Farid, E., Majed, K. S., Mansoor, E. J., Toorani, J., Tufail, F., Aldanasoury, R. A., Alsuwaidi, S. A., & Shome, D. K. (2023). Hematologic malignancies of primary bone marrow involvement: A decade's experience in Bahrain. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 45(Suppl. 2), S68–S75. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.02.002>
- Kreitman, R. J., Dearden, C., Zinzani, P. L., Delgado, J., Karlin, L., Robak, T., Gladstone, D. E., le Coutre, P., Dietrich, S., Gotic, M., Larratt, L., Offner, F., Schiller, G., Swords, R., Bacon, L., Bocchia, M., Bouabdallah, K., Breems, D. A., Cortelezzi, A., ... Giles, F. (2018). Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia*, 32, 1768–1777. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0210-1>

- Kreitman, R. J., Moreau, P., Ravandi, F., Hutchings, M., Gazzah, A., Michallet, A.-S., Wainberg, Z. A., Stein, A., Dietrich, S., de Jonge, M. J. A., Willenbacher, W., De Grève, J., Arons, E., Ilankumaran, P., Burgess, P., Gassal, E., & Subbiah, V. (2023). Dabrafenib plus trametinib in patients with relapsed/refractory BRAF V600E mutation-positive hairy cell leukemia. *Blood*, *141*(9), 996–1006. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013658>
- Langabeer, S. E. (2024). Non-canonical BRAF variants and rearrangements in hairy cell leukemia. *Oncology Research*, *32*(9), 1423–1427. <https://doi.org/10.32604/or.2024.051218>
- Leite Martins, L. F., Villaça Chaves, G., Pinto Oliveira, J. F., Borges Lopes de Souza, L., Chagas Neto, P., Nascimento de Carvalho, F., Moledo de Vasconcelos, G., Kneipp Dias, M. B., & Sarpa de Campos Mello, M. (2026). Perfil epidemiológico da incidência de câncer no Brasil e regiões: Estimativas para o triênio 2026–2028. *Revista Brasileira de Cancerologia*, *72*(2), e-025587. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n2.5587>
- Maćkowiak, K., Jankowiak, M., Szewczyk-Golec, K., & Hołyńska-Iwan, I. (2024). Hairy cell leukemia—Etiopathogenesis, diagnosis and modern therapeutic approach. *Biochemia Medica*, *34*(2), 020502. <https://doi.org/10.11613/BM.2024.020502>
- Mendez-Hernandez, A., Moturi, K., Hanson, V., & Andritsos, L. A. (2023). Hairy cell leukemia: Where are we in 2023? *Current Oncology Reports*, *25*(8), 833–840. <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01419-z>
- Paillassa, J., Maitre, E., Belarbi Boudjerra, N., Madani, A., Benlakhel, R., Matthes, T., Van Den Neste, E., Cailly, L., Inchiappa, L., Bekadja, M. A., Tomowiak, C., & Troussard, X. (2024). Recommendations for the management of patients with hairy-cell leukemia and hairy-cell leukemia-like disorders: A work by French-speaking experts and French Innovative Leukemia Organization (FILO) Group. *Cancers*, *16*(12), 2185. <https://doi.org/10.3390/cancers16122185>
- Robak, T., Majchrzak, A., Krawczyńska, A., & Braun, M. (2025a). Atypical hairy cell leukemia—The current status and future directions. *European Journal of Haematology*, *114*(5), 747–762. <https://doi.org/10.1111/ejh.14388>
- Robak, T., Matutes, E., Catovsky, D., Zinzani, P. L., Buske, C., & ESMO Guidelines Committee. (2025b). Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, *26*(Suppl. 5), v100–v107. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv200>
- Rogers, K. A., Andritsos, L. A., Wei, L., McLaughlin, E. M., Ruppert, A. S., Anghelina, M., Blachly, J. S., Call, T., Chihara, D., Dauki, A., Guo, L., Ivy, S. P., James, L. R., Jones, D., Kreitman, R. J., Lozanski, G., Lucas, D. M., Ngrankeu, A., Phelps, M., Ravandi, F., ... Grever, M. R. (2021). Phase 2 study of ibrutinib in classic and variant hairy cell leukemia. *Blood*, *137*(25), 3473–3483. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009688>
- Tiacci, E., De Carolis, L., Simonetti, E., Capponi, M., Ambrosetti, A., Lucia, E., Antolino, A., Pulsoni, A., Ferrari, S., Zinzani, P. L., Ascani, S., Perriello, V. M., Rigacci, L., Gaidano, G., Della Seta, R., Frattarelli, N., Falcucci, P., Foà, R., Visani, G., ... Falini, B. (2021). Vemurafenib plus rituximab in refractory or relapsed hairy-cell leukemia. *The New England Journal of Medicine*, *384*(19), 1810–1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031298>
- Tiacci, E., Park, J. H., De Carolis, L., Chung, S. S., Broccoli, A., Scott, S., Zaja, F., Devlin, S., Pulsoni, A., Chung, Y. R., Cimminiello, M., Kim, E., Rossi, D., Stone, R. M., Motta, G., Saven, A., Varettoni, M., Altman, J. K., Anastasia, A., ... Tallman, M. S. (2015). Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia. *The New England Journal of Medicine*, *373*(18), 1733–1747. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506583>
- Troussard, X., Maître, E., & Paillassa, J. (2024). Hairy cell leukemia 2024: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment—Annual updates in hematological malignancies. *American Journal of Hematology*, *99*(4), 679–696. <https://doi.org/10.1002/ajh.27240>
- Uribe-Franco, R. del C., & Milán-Salvatierra, A. I. (2021). Leucemia de células peludas: Comunicación de un caso como parte del abordaje de fiebre de origen desconocido. *Revista de Hematología de México*, *22*(3), 181–188. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.6815

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores:

Liliana Teruel-Leyva, Leonardo Silva-dos Santos, Daniela Stefania Gallardo-Ruiz, Doménica Cristina Ruiz-Mera, José Eduardo Orozco-Ruiz, Byron Allan Cachott-Brito: Concepción y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis e interpretación, redacción del manuscrito, revisión crítica del contenido, análisis estadístico, supervisión general del estudio.

Declaración ética:

El estudio aborda temas relacionados con estudiantes/personas vulnerables, pero se realizó únicamente mediante revisión documental, análisis de información secundaria o bases de datos públicas. No implicó la participación directa de seres humanos ni el manejo de información personal identificable.