

**ARTÍCULO ORIGINAL**

- 1**    **Concentraciones de homocisteína y su relación con el polimorfismo MTHFR C677T en pacientes con un evento trombótico y abortadoras habituales**  
*María Teresa Martínez-Echevarría, Karina Casanueva-Calero, Teddy Osmin Tamargo-Barbeito, Ana Luisa Morales-Gómez, Ana María Arias-Prieto, Maiyurik Gómez-León, Wilfredo Torres-Yibar*

**REVISIÓN SISTEMÁTICA**

- 9**    **Tratamiento de la anemia inflamatoria**  
*María de Cruz Cardoso-Reyes, Lizbeth Morales-Castillejos*

**REVISIONES NARRATIVAS**

- 18**    **Microangiopatías trombóticas primarias**  
*Natalia Henao-Piedrahita*
- 30**    **Biomarcadores clínicos y séricos de pronóstico en linfoma difuso de células B grandes**  
*Alejandro Aranda-Gutiérrez, José A Hernández-Hernández, Rosa del Carmen López-Sánchez, Luis Villela*

**CASOS CLÍNICOS**

- 44**    **Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes: comunicación de dos casos con respuesta completa posterior a tratamiento sistémico con brentuximab vedotina**  
*Miguel Ramos, Graciela Victoria Rodríguez-Flores, Fernando Pérez-Jacobo*
- 50**    **Linfoma de la zona marginal asociado con el bronquio**  
*Rosana Córdova-Serrano, Johanna Cevallos-Espinel, Ana Lucía Vargas-Maradiaga, Carmen Lome-Maldonado, Myrna Candelaria-Hernández*
- 56**    **Trombofilia por hiperhomocisteinemia secundaria a mutación del gen MTHFR**  
*Diana Carolina Hennessey-Calderón, Natalia Remolina-Murillo, Daniel Alejandro Queremel-Milani*



**AMGEN**<sup>®</sup>  
H e m a t o l o g y



Mieloma  
**múltiple**

Leucemia  
**linfoblástica**  
aguda

Trombocitopenia  
**inmune primaria**



# Revista de **HEMATOLOGÍA**

**Rev Hematol Mex 2021; 22: enero-marzo**

## **EDITOR EN JEFE**

Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

## **EDITOR OPERATIVO**

Éfreen MONTAÑO-FIGUEROA. Ciudad de México, México

## **EDITORES ASOCIADOS**

Oscar GONZÁLEZ-LLANO. Monterrey, México  
Carlos BEST-AGUILERA. Guadalajara, México  
Amalia BRAVO-LINDORO. Ciudad de México, México  
Alejandro LAZO-LANGNER, London, ON, Canadá

## **COMITÉ EDITORIAL**

Álvaro AGUAYO. Ciudad de México, México  
Javier BOLAÑOS-MEADE. Baltimore, EUA  
Jorge CORTÉS. Houston, EUA  
Aurora DE-LA-PEÑA. Ciudad de México, México  
Sergio GIRALT. Nueva York, EUA  
David GÓMEZ-ALMAGUER. Monterrey, México  
Renán A. GÓNGORA-BIACHI†. Mérida, México  
Bertha IBARRA. Guadalajara, México  
José Carlos JAIME-PÉREZ. Monterrey, México  
Francesco LO COCO. Roma, Italia  
Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH. Ciudad de México, México  
Alejandro MADRIGAL. Londres, Inglaterra  
Carlos MARTÍNEZ-MURILLO. Ciudad de México, México  
Héctor MAYANI. Ciudad de México, México  
Rubén A. MESA. Scottsdale, EUA  
José María MORALEDA. Murcia, España  
Rubén NIESVIZKY. Nueva York, EUA  
Victoria OTERO. Argentina  
Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES. Puebla, México  
Guillermo J. RUIZ-DELGADO. Puebla, México  
Arlette RUIZ-de-SAEZ. Caracas, Venezuela  
Jesús F. SAN-MIGUEL. Salamanca, España  
Sofía SÁNCHEZ. Ciudad de México, México  
Luz del Carmen TARIN-ARZAGA. Monterrey, México  
José Francisco TOMAS. Madrid, España  
Enrique TORRE-LÓPEZ. San Luis Potosí, México  
Jorge VELA-OJEDA. Ciudad de México, México

## **FUNDADOR**

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL†

## **PRESIDENTE**

Dr. Óscar HERNÁNDEZ-ZAMUDIO

## **VICEPRESIDENTE**

Dr. Luis Antonio MEILLÓN-GARCÍA

## **SECRETARIO**

Dr. Julio Edgar SELVA-PALLARES

## **TESORERO**

Dr. Ignacio Javier AGUIRRE-AGUIRRE

## **VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS**

Dr. Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

## **VOCAL DE MEMBRESÍA**

Dr. Manuel Héctor CASTILLO-RIVERA

## **GERENTE ADMINISTRATIVO**

Nora Monserrat DE LA TEJA-SUÁREZ

**Revista de Hematología**, año 22, enero-marzo, 2021, es una publicación trimestral editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, [www.amehac.org](http://www.amehac.org).

Editor responsable: Luis M. Villela-Martínez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor: 04-2013-012813573700-102. ISSN: 2448-4709, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título en trámite. Certificado de Licitud de Contenido en trámite, otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorización como Publicación Periódica por Sepomex en trámite.

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

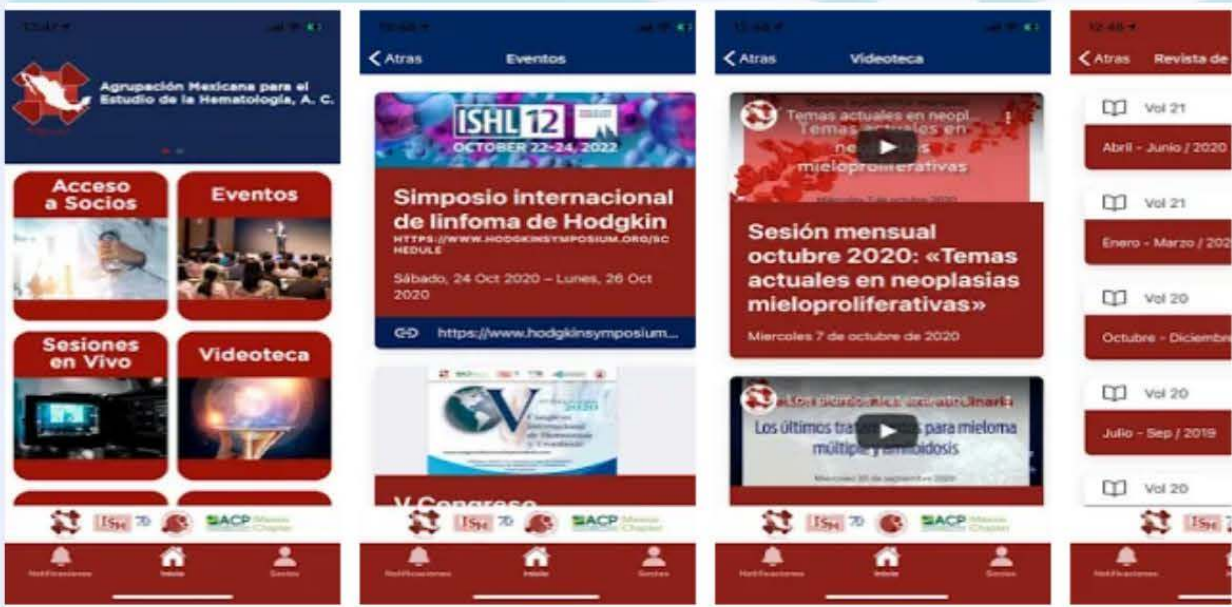
Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.

Editada y distribuida por Edición y Farmacia SA de CV (Nieto Editores®). Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 55 5678-2811, [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx).



# Descarga la nueva app de la AMEH

Entérate de las noticias, eventos y comunicados de la AMEH en un solo lugar, ahora en tu celular o tablet.



Disponible gratis en la Playstore o Appstore como AMEH

# Beneficio gratuito para para socios AMEH



## AgendaMedic

Más información en  
[www.amehac.org](http://www.amehac.org)

### Propuesta de valor

Colocar el perfil web personal de cada socio en un directorio público en internet para que sean contactados a través de la app o por la página web

AgendaMedic es la única en el mercado que puede emitir recetas digitales a los pacientes y guardar su expediente clínico para darle seguimiento



Sólo este sistema permite gestionar las citas de los pacientes, recibir solicitudes o agendar citas desde la app móvil o la página web y enviar a los pacientes factura electrónica por sus consultas

Sólo AgendaMedic te permite llevar un expediente clínico del paciente a través de su sitio web y/o app

---

**CONTENIDO**

---

**ARTÍCULO ORIGINAL**

- 1**     **Concentraciones de homocisteína y su relación con el polimorfismo MTHFR C677T en pacientes con un evento trombótico y abortadoras habituales**  
*María Teresa Martínez-Echevarría, Karina Casanueva-Calero, Teddy Osmin Tamargo-Barbeito, Ana Luisa Morales-Gómez, Ana María Arias-Prieto, Maiyurik Gómez-León, Wilfredo Torres-Yibar*

**REVISIÓN SISTEMÁTICA**

- 9**     **Tratamiento de la anemia inflamatoria**  
*María de Cruz Cardoso-Reyes, Lizbeth Morales-Castillejos*

**REVISIONES NARRATIVAS**

- 18**    **Microangiopatías trombóticas primarias**  
*Natalia Henao-Piedrahita*
- 30**    **Biomarcadores clínicos y séricos de pronóstico en linfoma difuso de células B grandes**  
*Alejandro Aranda-Gutiérrez, José A Hernández-Hernández, Rosa del Carmen López-Sánchez, Luis Villela*

**CASOS CLÍNICOS**

- 44**    **Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes: comunicación de dos casos con respuesta completa posterior a tratamiento sistémico con brentuximab vedotina**  
*Miguel Ramos, Graciela Victoria Rodríguez-Flores, Fernando Pérez-Jacobo*
- 50**    **Linfoma de la zona marginal asociado con el bronquio**  
*Rosana Córdova-Serrano, Johanna Cevallos-Espinel, Ana Lucía Vargas-Maradiaga, Carmen Lome-Maldonado, Myrna Candelaria-Hernández*
- 56**    **Trombofilia por hiperhomocisteinemia secundaria a mutación del gen MTHFR**  
*Diana Carolina Hennessey-Calderón, Natalia Remolina-Murillo, Daniel Alejandro Queremel-Milani*

---

**CONTENTS**

---

**ORIGINAL ARTICLE**

- 1**     **Homocysteine levels and their relationship with the MTHFR C677T polymorphism in patients with a thrombotic event and habitual abortions**  
*María Teresa Martínez-Echevarría, Karina Casanueva-Calero, Teddy Osmin Tamargo-Barbeito, Ana Luisa Morales-Gómez, Ana María Arias-Prieto, Maiyurik Gómez-León, Wilfredo Torres-Yibar*

**SYSTEMATIC REVIEW**

- 9**     **Treatment of inflammatory anemia**  
*María de Cruz Cardoso-Reyes, Lizbeth Morales-Castillejos*

**NARRATIVE REVIEWS**

- 18**    **Primary thrombotic microangiopathies**  
*Natalia Henao-Piedrahita*
- 30**    **Prognostic clinical and serum biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma**  
*Alejandro Aranda-Gutiérrez, José A Hernández-Hernández, Rosa del Carmen López-Sánchez, Luis Villela*

**CLINICAL CASES**

- 44**    **Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a report of two cases with complete response after a systemic treatment with brentuximab-vedotin**  
*Miguel Ramos, Graciela Victoria Rodríguez-Flores, Fernando Pérez-Jacobo*
- 50**    **Bronchus-associated marginal zone lymphoma**  
*Rosana Córdova-Serrano, Johanna Cevallos-Espinel, Ana Lucía Vargas-Maradiaga, Carmen Lome-Maldonado, Myrna Candelaria-Hernández*
- 56**    **Hyperhomocysteinemia thrombophilia secondary to MTHFR gene mutation**  
*Diana Carolina Hennessey-Calderón, Natalia Remolina-Murillo, Daniel Alejandro Queremel-Milani*

Consulte la revista



Accesa a la página de la revista  
apuntando al código QR ó ingrese a:

<https://revistadehematologia.org.mx>





# Concentraciones de homocisteína y su relación con el polimorfismo MTHFR C677T en pacientes con un evento trombótico y abortadoras habituales

## Homocysteine levels and their relationship with the MTHFR C677T polymorphism in patients with a thrombotic event and habitual abortions.

María Teresa Martínez-Echevarría,<sup>1</sup> Karina Casanueva-Calero,<sup>2</sup> Teddy Osmin Tamargo-Barbeito,<sup>3</sup> Ana Luisa Morales-Gómez,<sup>4</sup> Ana María Arias-Prieto,<sup>5</sup> Maiyurik Gómez-León,<sup>6</sup> Wilfredo Torres-Yibar<sup>7</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La hiperhomocisteinemia se asocia con mayor riesgo de eventos trombóticos. Se plantea que los genotipos heterocigoto CT y homocigoto TT del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) constituyen un factor de riesgo para su aparición.

**OBJETIVO:** Caracterizar las concentraciones séricas de homocisteína y su relación con el polimorfismo MTHFR C677T en adultos jóvenes cubanos.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo de serie de casos transversal, efectuado de septiembre de 2017 a diciembre de 2018 en un grupo de pacientes con edades comprendidas entre 18 y 50 años, de uno y otro sexo. Las concentraciones séricas de homocisteína se determinaron mediante el método comercial de CPM y la detección del polimorfismo MTHFR C677T mediante un estuche comercial de Roche.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 50 pacientes. El 84% (n = 42) tenía concentraciones normales de homocisteína y solo el 16% (n = 8) tenía concentraciones elevadas. No encontramos asociación entre las concentraciones de homocisteína y el sexo, el color de la piel y el diagnóstico clínico. Se encontró asociación (p = 0.011) entre la hiperhomocisteinemia y el genotipo TT del polimorfismo MTHFR C677T.

**CONCLUSIONES:** La hiperhomocisteinemia no constituye la causa más frecuente del evento trombótico en adultos jóvenes cubanos con eventos trombóticos y abortadoras habituales y se asocia con el genotipo TT del polimorfismo MTHFR C677T.

**PALABRAS CLAVE:** Hiperhomocisteinemia; MTHFR; trombosis venosa profunda; ictus; abortadoras habituales.

### Abstract

**BACKGROUND:** Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of thrombotic events. The heterozygous CT and homozygous TT genotypes of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene are considered a risk factor for its development.

**OBJECTIVE:** To characterize the serum levels of homocysteine and its relationship with the MTHFR C677T polymorphism in young Cuban adults.

<sup>1</sup> Investigador agregado. Instructor. Laboratorio de Genética Molecular.

<sup>2</sup> Especialista en Bioquímica. Instructor. Laboratorio de Genética Molecular.

<sup>3</sup> Especialista en Bioestadística. Investigador titular. Profesor titular. Departamento de Investigaciones.

<sup>4</sup> Especialista en Laboratorio Clínico. Laboratorio Clínico.

<sup>5</sup> Profesor auxiliar. Laboratorio Clínico.

<sup>6</sup> Especialista en Hematología. Instructor. Laboratorio Clínico.

<sup>7</sup> Especialista en Hematología. Investigador titular. Profesor titular. Laboratorio Clínico.

Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

**Recibido:** diciembre 2020

**Aceptado:** marzo 2021

### Correspondencia

María Teresa Martínez Echevarría  
trombofilia@hha.sld.cu

### Este artículo debe citarse como:

Martínez-Echevarría MT, Casanueva-Calero K, Tamargo-Barbeito TO, Morales-Gómez AL, et al. Concentraciones de homocisteína y su relación con el polimorfismo MTHFR C677T en pacientes con un evento trombótico y abortadoras habituales. Hematol Mex. 2021; 22 (1): 1-8.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i1.4937](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.4937)

**MATERIALS AND METHODS:** A descriptive study of a transversal case series was carried out from September 2017 to December 2018 in a group of patients aged between 18-50 years, of both sexes. Serum homocysteine levels were determined using the commercial CPM method and detection of the MTHFR C677T polymorphism was performed using a Roche commercial kit.

**RESULTS:** There were included 50 patients; 84% (n = 42) presented normal homocysteine levels and only 16% (n = 8) had elevated levels. We found no association between homocysteine levels and gender, skin color, and clinical diagnosis. An association ( $p = 0.011$ ) was found between hyperhomocysteinemia and the TT genotype of the MTHFR C677T polymorphism.

**CONCLUSIONS:** Hyperhomocysteinemia is not the most frequent cause of the thrombotic event in Cuban young adults with thrombotic events and habitual abortion, and it is associated with the TT genotype of the MTHFR C677T polymorphism.

**KEYWORDS:** Hyperhomocysteinemia; MTHFR; Deep venous thrombosis; Stroke; Habitual aborters.

## ANTECEDENTES

La trombofilia hereditaria o congénita se define como un incremento del riesgo de trombosis determinado genéticamente.<sup>1</sup> Sin embargo, para llegar a padecer la enfermedad en ocasiones se requiere la interacción con otros factores genéticos o ambientales. Un paradigma reciente de la trombofilia sugiere que el tromboembolismo es una enfermedad de origen multifactorial en la que están implicados uno o más trastornos genéticos asociados con factores de riesgo modificables o no. Es por ello que puede resultar difícil identificar sus causas y predecir su riesgo. Sin embargo, en los pacientes afectados por una trombofilia hereditaria, el primer tromboembolismo ocurre, por lo general, en la juventud. En ellos el trombo aparece en localizaciones inusuales y suelen tener antecedente familiar de tromboembolismo venoso en diferentes localizaciones.<sup>2</sup>

Según su localización, la trombosis puede generar enfermedades con elevada morbilidad y mortalidad, como el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular (ictus).<sup>3</sup> Esta epidemia invisible afecta cada vez a más personas, familias, comunidades y países, consumiendo grandes recursos para el tratamiento de los pacientes. La Organización Mundial de la Salud prevé que, en 2020, la enfermedad isquémica del corazón será responsable de 11.1 millones de muertes; por lo que su prevención constituye un reto para las autoridades sanitarias de todos los países.<sup>4</sup> Los estudios realizados en Cuba mostraron que en 2018 ambos eventos fueron la segunda y tercera causas de muerte, respectivamente.<sup>5</sup>

Estudios recientes confirman que el aumento de la concentración de homocisteína en el suero sanguíneo se relaciona en forma lineal con el aumento del riesgo de padecer eventos trombó-

ticos y abortos espontáneos.<sup>6,7</sup> Una de las causas de la hiperhomocisteinemia es el polimorfismo C677T en la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR).<sup>8</sup> Esta mutación ocasiona una variedad termolábil de la enzima que, en los sujetos homocigotos mutados (genotipo TT), muestra reducción cercana al 50% en la capacidad de donar grupos metilo a la enzima metionina sintetasa, con lo que disminuye la velocidad de conversión de homocisteína a metionina y se elevan las concentraciones de homocisteína en el plasma.<sup>9</sup>

A pesar de la elevada morbilidad y mortalidad que tienen los eventos tromboticos en nuestro país, no se conocen bien las características de las concentraciones de homocisteína y del polimorfismo MTHFR C677T en la población de riesgo. Los datos disponibles se basan en estudios dirigidos a poblaciones extranjeras, por lo que se considera imprescindible la realización de este estudio en una muestra cubana representativa porque el esclarecimiento de sus causas permitirá disminuir la incidencia de esta enfermedad y sus consecuencias.

En esta investigación se determinaron las concentraciones séricas de homocisteína y su relación con el polimorfismo MTHFR C677T en pacientes con un evento trombotico y abortos habituales, lo que juega un papel importante en la evaluación del riesgo vascular en estos pacientes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de serie de casos transversal, efectuado de septiembre de 2017 a diciembre de 2018. Se incluyeron pacientes remitidos al laboratorio de Genética Molecular del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, menores de 50 años, de uno y otro sexo, con antecedentes patológicos personales, familiares o ambos de trombosis.

### Determinación de las concentraciones de homocisteína

Se colectaron 5 mL de sangre periférica en un tubo seco, previo ayuno de 12 horas. Después de extraído el suero, se determinaron las concentraciones séricas de homocisteína mediante el estuche comercial Ensayo enzimático para la determinación cuantitativa de la homocisteína en suero y plasma humano en un equipo Inlab 300, siguiendo las instrucciones del fabricante.<sup>10</sup> Se consideraron valores normales de 2.78 a 14.70  $\mu\text{mol/L}$  en el sexo masculino y de 1.98 a 14.47  $\mu\text{mol/L}$  en el femenino.<sup>11</sup>

### Detección del polimorfismo

Se recolectaron 3 mL en tubos Venosafe® (Terumo Europe nv) con ácido etilendiaminotetraacético dipotásico. La extracción del ADN se realizó a partir de sangre total mediante el estuche comercial High Pure PCR Template Preparation (Roche), siguiendo las instrucciones del fabricante.<sup>12</sup> El ADN obtenido se cuantificó en un espectrofotómetro NanoDrop One® (Thermo Scientific) y se conservó a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su uso. La detección del polimorfismo C677T en el gen de la MTHFR se realizó mediante PCR (del inglés *polymerase chain reaction*) en tiempo real, utilizando el estuche comercial Lightmix® in-vitro diagnostics MTHFR C677T (TIMOLBIOL). Las reacciones de amplificación se realizaron en un termociclador LightCycler® 96 (Roche). La interpretación de las curvas de fusión obtenidas se realizó mediante el programa 1.1 del equipo, siguiendo las instrucciones del fabricante.<sup>13</sup>

### Análisis de los resultados

Los datos se analizaron mediante el programa SPSS para Windows, versión 20.0. La muestra se caracterizó a través de las variables sexo (femenino y masculino, según la condición biológica del paciente) y antecedentes patológicos personales,

mediante la estadística descriptiva, utilizando las frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes por tratarse de variables cualitativas con distribución normal. La variable cuantitativa homocisteína con distribución normal se resumió mediante la media y la desviación estándar. Para evaluar la posible relación entre las concentraciones de homocisteína respecto al sexo y los antecedentes patológicos personales se usó la prueba U de Mann-Whitney. Para evaluar la posible relación entre las concentraciones de homocisteína y la existencia de la mutación en estudio se utilizó el análisis de variancia (ANOVA) de clasificación simple y para las pruebas *a posteriori* se usó la prueba de Scheffé. En todas las pruebas de hipótesis realizadas en los objetivos se utilizó un nivel de significación  $\alpha = 0.05$ .

#### Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para participar en la investigación; respetando los principios éticos para las investigaciones biomédicas planteados en la declaración de Helsinki.<sup>14</sup> Antes de proceder a los estudios complementarios se les explicó a los pacientes todos los beneficios y riesgos de cada proceder, informándoles sus resultados en el periodo establecido. También se les comunicó que, de no acceder a participar en la investigación o abandonarla, no se afectaría la atención médica requerida.

Las muestras de los pacientes que accedieron a participar en el estudio y el ADN obtenido a partir de ellas se destruyeron una vez terminado el trabajo, por lo que no se usaron con otros fines. Los resultados obtenidos se informaron a los médicos de asistencia para la evaluación de la conducta a seguir.

#### RESULTADOS

De 73 pacientes remitidos al laboratorio de Genética Molecular del Hospital Clínico Quirúrgico

Hermanos Ameijeiras, se incluyeron 50 adultos menores de 50 años, de uno y otro sexo, con antecedentes patológicos personales, familiares o ambos de trombosis. Se excluyeron 19 pacientes con enfermedad asociada con trombosis y 4 abortadoras en las que se desconocía la causa del aborto. En la muestra estudiada, 29 individuos tenían antecedentes patológicos personales de trombosis venosa profunda. En el caso de las mujeres, 21 tuvieron tres o más pérdidas gestacionales consecutivas antes de la semana 20 de gestación, asociadas con un evento trombótico.

En la muestra estudiada los valores de homocisteína se encontraron en el intervalo de 4.71 a 23.58  $\mu\text{mol/L}$  con media de  $10.51 \pm 3.95 \mu\text{mol/L}$ . Del total de pacientes estudiados, el 84% (42) tenía concentraciones normales de homocisteína en el suero sanguíneo y solo el 16% (8) mostró concentraciones elevadas.

Esta investigación incluyó 37 mujeres y 13 hombres. En las mujeres se observó una media de  $10.24 \pm 3.50 \mu\text{mol/L}$  para las concentraciones de homocisteína. En los hombres la media fue de  $10.89 \pm 5.15 \mu\text{mol/L}$ . No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos respecto a las concentraciones de homocisteína ( $p = 0.614$ ).

En este estudio, 17 pacientes tenían antecedentes patológicos personales de trombosis venosa profunda, 12 de ictus y en el caso de las 21 abortadoras estudiadas, 15 tuvieron, además, trombosis venosa profunda. En el **Cuadro 1** se describen las características de los valores de homocisteína para cada grupo de pacientes con los antecedentes patológicos personales mencionados. No pudo demostrarse la asociación entre las concentraciones de homocisteína y los antecedentes patológicos personales.

Al analizar la posible asociación entre la existencia del polimorfismo MTHFR C677T y las



**Cuadro 1.** Características de los valores de homocisteína en cuanto a los antecedentes patológicos familiares y el diagnóstico del paciente

		Homocisteína			
		Núm.	Media	Desviación estándar	p*
<b>Antecedentes patológicos familiares</b>					
Trombosis	No	36	9.89	3.56	0.177
	Sí	14	11.75	4.71	
<b>Diagnóstico</b>					
Trombosis venosa profunda	No	20	10.00	3.46	0.600
	Sí	30	10.68	4.27	
Ictus	No	38	10.62	4.02	0.440
	Sí	12	9.74	3.78	
Abortadora habitual	No	29	10.69	4.21	0.529
	Sí	21	10.03	3.62	

\* prueba U de Mann-Whitney.

concentraciones de homocisteína en el suero sanguíneo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de homocisteína de los pacientes con genotipo normal y con genotipo homocigótico mutado, tanto en el ANOVA ( $p = 0.004$ ) como en las pruebas *a posteriori* ( $p = 0.011$ ). **Cuadro 2**

## DISCUSIÓN

En los pacientes estudiados, predominaron los valores normales de homocisteína con una media ( $10.51 \mu\text{mol/L}$ ) similar a la observada en los adultos jóvenes sanos peruanos ( $7.76 \mu\text{mol/L}$ ),<sup>15</sup> costarricenses ( $9.45 \mu\text{mol/L}$ ),<sup>16</sup> mexicanos ( $10.02 \mu\text{mol/L}$ )<sup>17</sup> y tunecinos ( $10.94 \mu\text{mol/L}$ ).<sup>18</sup> Estos resultados implican una baja frecuencia de hiperhomocisteinemia en la muestra estudiada de adultos jóvenes cubanos con eventos trombóticos y abortadoras habituales.

El sexo y la edad son las causas fisiológicas más importantes de la elevación de la homocisteína en el plasma. Las concentraciones séricas de homocisteína aumentan con la edad en ambos sexos, debido, en parte, a la disminución fisioló-

gica de la función renal y también a deficiencias vitamínicas que son la consecuencia de una menor absorción intestinal.<sup>19</sup> No obstante, la mayor parte de los protocolos para el estudio de la trombofilia indican que deben investigarse las concentraciones séricas de homocisteína en los pacientes afectados por un evento trombótico,<sup>1,2</sup> ya que muchos autores han reportado que la hiperhomocisteinemia está relacionada con la trombosis venosa profunda,<sup>19</sup> el ictus,<sup>20</sup> el infarto agudo de miocardio<sup>21</sup> y los abortos espontáneos.<sup>22</sup> Sin embargo, en este estudio no pudo demostrarse la asociación entre las concentraciones de homocisteína y el diagnóstico clínico del paciente (**Cuadro 1**). En una investigación realizada por Vizcaíno en 2017, se refiere que la hiperhomocisteinemia se asocia con los eventos trombóticos en algunas poblaciones, mientras que en otras no ha podido demostrarse la asociación.<sup>21</sup>

Asimismo, en los estudios realizados en la población mexicana y guatemalteca, se encontró que las concentraciones de homocisteína en sangre son superiores en los hombres.<sup>17</sup> La diferencia entre los sexos comienza aparentemente

**Cuadro 2.** Medias de la homocisteína según polimorfismo MTHFR C677T y las concentraciones de homocisteína

MTHFR C677T	Homocisteína						
	Núm.	Media	Desviación estándar	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Genotipo normal	29	9.05	2.012	8.29	9.82	4.71	11.99
Genotipo heterocigótico	16	11.60	5.26	8.80	14.40	5.51	23.58
Genotipo homocigótico mutado	5	14.50	4.34	9.11	19.88	8.48	18.30
Total	50	10.41	3.95	9.29	11.53	4.71	23.58

Análisis de variancia de un factor:  $p = 0.004$ . Comparaciones *a posteriori*: Scheffé: Genotipo normal - genotipo heterocigótico  $p = 0.011$ .

en la pubertad y se cree que se debe a factores hormonales, estilos de vida, dieta e ingesta de vitaminas.<sup>23</sup> Estas diferencias son posiblemente el reflejo del efecto de las hormonas sexuales en la homocisteína. Se sugiere que el mecanismo implicado podría estar relacionado con el incremento de la actividad de la metionina-sintasa en el riñón. Además, los cambios inducidos por las hormonas en la transaminación de la metionina pueden ser el mecanismo potencial por el que los estrógenos disminuyen las concentraciones de homocisteína.<sup>22</sup> Sin embargo, en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos respecto a las concentraciones de homocisteína. Este resultado indica que en los pacientes estudiados la hiperhomocisteinemia afecta a ambos sexos por igual, lo que concuerda con lo reportado por Párraga-Díaz y colaboradores.<sup>24</sup>

Debido al carácter multifactorial de la hiperhomocisteinemia, las concentraciones de homocisteína en sangre deben investigarse en la trombofilia primaria y en la secundaria.<sup>25</sup> En este trabajo solo se incluyeron individuos con sospecha de trombofilia primaria. No obstante, la mayor parte de ellos ( $n = 36$ ) no tenían antecedentes patológicos familiares de trombosis (**Cuadro 1**). Coincidentemente los 8 pacientes que tuvieron hiperhomocisteinemia estaban

en el grupo de los individuos con antecedentes patológicos familiares de trombosis. Este hallazgo es similar al reportado por Martinelli y colaboradores, quienes refieren que los individuos con antecedentes patológicos familiares de enfermedad trombótica tienen concentraciones de homocisteína superiores a los que carecen de ellos.<sup>26</sup> Esto pudiera sugerir una posible asociación entre los antecedentes patológicos familiares de trombosis y la hiperhomocisteinemia; sin embargo, en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que sí mostraron antecedentes patológicos familiares de trombosis y los que no, respecto a las concentraciones de homocisteína ( $p = 0.136$ ).

Entre los mecanismos por los que se genera la hiperhomocisteinemia se proponen las deficiencias en la MTHFR, generadas por el polimorfismo MTHFR C677T.<sup>27</sup> En un estudio anterior, en pacientes con características similares, se observó alta frecuencia genotípica ( $n = 67$ , 80%) de este polimorfismo.<sup>28</sup> Sin embargo, al analizar la posible asociación entre la presencia del polimorfismo MTHFR C677T y las concentraciones de homocisteína en el suero sanguíneo, se encontró asociación estadísticamente significativa solo en los pacientes que tenían el genotipo homocigoto mutado.

Se han realizado numerosos estudios de asociación entre las concentraciones de homocisteína y el polimorfismo MTHFR C677T en diversas poblaciones, sanas o enfermas, con resultados controvertidos. Los resultados de las investigaciones realizadas en Argentina, Estados Unidos, Colombia, Irán e Inglaterra son similares a los obtenidos en este trabajo y también refieren asociación entre la existencia de esta mutación y la hiperhomocisteinemia.<sup>29-33</sup> Sin embargo, otros autores de Brasil, Japón, India y México no encontraron asociación entre ambas variables.<sup>17,34-36</sup> Se ha propuesto que estas diferencias pudieran explicarse por variaciones en el tipo de población y el número de muestras analizadas, en los métodos de la cuantificación de la homocisteína y en otros factores ambientales, especialmente en la ingesta de ácido fólico.<sup>17</sup>

Los resultados obtenidos en esta investigación indican que la hiperhomocisteinemia no constituye la causa más frecuente del evento trombótico en los adultos jóvenes cubanos con eventos trombóticos y abortadoras habituales. No obstante, la hiperhomocisteinemia encontrada en algunos de estos pacientes se asocia con la existencia del genotipo homocigoto mutado del polimorfismo MTHFR C677T. Por ello, se recomienda realizar la determinación de los valores séricos de homocisteína en los adultos jóvenes cubanos con eventos trombóticos y abortadoras habituales que acuden a la consulta de trombofilia del HCQ Hermanos Ameijeiras y luego, si se demuestra la hiperhomocisteinemia, realizar la determinación del polimorfismo MTHFR C677T para esclarecer el riesgo genético y orientar el manejo de estos pacientes.

#### Conflicto de interés

Los autores declaramos que no existe un posible conflicto de intereses en este manuscrito.

#### Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por la dirección del laboratorio de la institución participante. La investigación se realizó conforme a los principios de la ética médica, a las normas éticas institucionales y nacionales vigentes y a los principios de la Declaración de Helsinki.<sup>14</sup>

#### REFERENCIAS

1. Torres-Yribar W, Gómez-León M, Carballo-Treto TI. Trombofilia. Expertos de validación interna. In: Ameijeiras HH, ed. Manual de Prácticas Médicas HCQ Hermanos Ameijeiras. IV ed. 2012.
2. Gallo MdC, Sánchez-Luceros A. Hemostasia y trombosis. In: Hematología SAd, ed. Guías de diagnóstico y tratamiento. 2017; 229-39.
3. Bustamante-Cabrera G, Ticona-Segales SY. Trombosis-Embolia. Patología. Revista de Actualización Clínica 2014; 43: 2287-90.
4. Moldes-Acanda M, González-Reguera M, Hernández-Rivero MdC, Prado-Solar LA, et al. Comportamiento del infarto agudo del miocardio en Cuidados Intensivos. Centro Diagnóstico Integral Simón Bolívar. Venezuela. Revista Médica Electrónica 2017; 39: 43-52.
5. Cuba MdSPd. Anuario estadística de Salud 2018. Cuba: MINSAP; 2019.
6. Santiso-Ramos M, López-Santiso P, Robert-Companini L, Cabrera-Espinosa O. Homocisteína, marcador de riesgo vascular. Revisión bibliográfica. Mediciego 2016; 22: 66-76.
7. Montalván-Ayala V, Palacin-Arias L, Morales-Cuervo V, Pachas-Vicuña C. Relación entre la hiperhomocisteinemia plasmática y la enfermedad cerebrovascular de pequeños vasos en el servicio de neurología del Hospital Almenara-Essalud, Lima. Rev Neuropsiquiatr 2016; 79: 137-41.
8. Oliveira KC, Verreschi ITN, Sugawara EK, Silva VC, et al. C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR gene and their relation to homocysteine levels in turner syndrome. Genet Test Mol Biomark 2012; 16: 396-400. doi: 10.1089/gtmb.2011.0222.
9. Vizcaíno G, Vizcaíno J. Homocisteína: bases genéticas y sus implicaciones cardiovasculares y cognitivas como factor de riesgo. Investigación Clínica 2017; 58: 406-36.
10. CPM. Homocisteína. Abril 2014.
11. Alfonso-Font MY. Valores de referencia de homocisteína en individuos con bajo riesgo aterosclerótico. Hospital Hermanos Ameijeiras. 2015-2017. La Habana, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2017.
12. Roche. High Pure PCR Template Preparation Kit. April 2017.

13. TIBMOLBIOL. LightMix in-vitro diagnostics kit MTHFR C677T. 2016.
14. Association WM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2017 ed: World Medical Association Inc; 2017: 9.
15. Soberón M, Charaja A, Agüero Y, Oriondo R, et al. Estudio de los niveles plasmáticos de homocisteína, ácido fólico y vitamina B-12 en una población limeña de jóvenes adultos. *An Fac Med* 2004; 65: 89-96.
16. Holst-Schumacher I, Monge-Rojas R, Barrantes-Santamaría M. Niveles séricos de homocisteína total y lipoproteínas en adultos jóvenes de áreas rurales y urbanas de Costa Rica. *Arch Latinoam Nutrición* 2006; 56: 335-41.
17. González-Mercado MG, Rivas F, Salazar-Páramo M, Gallegos-Arreola MP, et al. Homocisteína, polimorfismos MTHFR C677T, A1298C y variables clínico-bioquímicas en población mexicana. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2014;48:23-31.
18. Messedi M, Frigui M, Chaabouni K, Turki M, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and variations of homocysteine concentrations in patients with Behcet's disease. *Gene* 2013; 527: 306-10. doi: 10.1016/j.gene.2013.06.041.
19. Rosabal-Nieves EL. Sobre el metabolismo de la homocisteína. Implicaciones para la nutrición. *RCAN* 2016; 26: 157-71.
20. Viruez-Soto JA, Alí-Yucra N, Chuquimia-Rodríguez GN, Re-Gutiérrez S, et al. Craniectomía descompresiva, recomendaciones actuales. *Rev Med La Paz* 2018; 24: 49-52.
21. Vizcaíno G, Vizcaíno J. Homocisteína: bases genéticas y sus implicaciones cardiovasculares y cognitivas como factor de riesgo. *Invest Clin* 2017; 58: 406-36.
22. Guerra M, Hernández P. Homocisteína, implicaciones en el riesgo cardiovascular. *Ciencia Actual* 2015; 4: 82-92.
23. Alfonso-Font MY. Valores de referencia de homocisteína en individuos con bajo riesgo aterosclerótico. Hospital Hermanos Ameijeiras. 2015-2017. La Habana, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2017.
24. Párraga-Díaz M, Melero-Rubio E, Gómez-Sánchez MP. Estudio prospectivo de cinco años de los niveles de homocisteinemia y riesgo cardiovascular en pacientes de una unidad de hemodiálisis. *Enfermería Nefrológica* 2014; 17: 277-82.
25. Sanz-Alonso M, Carreras I, Pons E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 5ª ed. Barcelona: Escofet Zamora; 2015.
26. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci P. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med* 2010; 38: S3-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c9cbd9.
27. Liew S-C, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet* 2015; 58: 1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
28. Martínez-Echevarría MT, Casanueva-Calero K, Tamargo-Barbeito TO, Hernández-Acea B, et al. Frecuencia del polimorfismo MTHFR C677T en pacientes cubanos con trombofilia. *Rev Acta Médica* 2019; 2019; 20.
29. Castañón M, Lauricella A, Genoud V, Quintana I. Importancia de la determinación de homocisteinemia y metilentetrahidrofolato reductasa C677T. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2006; 40: 335-9.
30. Yang Q, Botto L, Gallagher M, Friedman J, et al. Prevalence and effects of gene-gene and gene-nutrient interactions on serum folate and serum total homocysteine concentrations in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey DNA Bank. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 232-46. doi: 10.1093/ajcn/88.1.232.
31. Bermúdez M, Briceño I, Gil F, Bernal J. Homocisteína y polimorfismos de cistationina sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa en población sana de Colombia. *Colomb Med* 2006; 37: 46-52.
32. Golbahar J, Fathi Z, Tamadon M. Distribution of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (C667T) polymorphism and its association with red blood cell 5-methylenetetrahydrofolate in the healthy Iranians. *Clin Nutr* 2005; 24: 83-7. doi: 10.1016/j.clnu.2004.07.019.
33. Dekou V, Whincup P, Papacosta O, Ebrahim S, et al. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British regional heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 659-66. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00522-0.
34. Aléssio A, Annichino-Bizzacchi J, Bydlowski S, Eberlin M, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase genes and homocysteine levels in Brazilian children. *Am J Med Genet A* 2004; 128A: 256-60. doi: 10.1002/ajmg.a.30108.
35. Nakai K, Fusazaki T, Suzuki T, Ohsawa M, et al. Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate increases risk of myocardial infarction and is correlated to elevated levels of homocysteine in the Japanese general population. *Coron Artery Dis* 2000;11:47-51. doi: 10.1097/00019501-200002000-00009.
36. Kumar J, Das S, Sharma P, Karthikeyan G, et al. Homocysteine levels are associated with MTHFR A1298C polymorphism in Indian population. *J Hum Genet* 2005; 50: 655-63.



# Tratamiento de la anemia inflamatoria

## Treatment of inflammatory anemia.

María de Cruz Cardoso-Reyes,<sup>1</sup> Lizbeth Morales-Castillejos<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La anemia en la enfermedad crónica es el segundo tipo de anemia con mayor prevalencia en todo el mundo y el primer tipo en pacientes hospitalizados.

**METODOLOGÍA:** Se realizó la revisión con base en la metodología *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) en bases de datos EBSCO, APAsyncnet, ERIC, Redalyc, Scielo, Science Direct, PubMed, BVS Medline y SCOPUS. Se incluyeron las palabras claves obtenidas del DeCS (*Health Sciences Descriptors*) y del MeSH (*Medical Subject Headings*): *anemia, enfermedad crónica, inflamación y chronic disease*, con los operadores booleanos OR y AND, de 2015 a 2020.

**RESULTADOS:** Se obtuvieron 2161 artículos, de los que se realizó la primera reducción a 506 estudios bajo los elementos de título y resumen, posteriormente la segunda reducción en la etapa de elegibilidad a 127 artículos y finalmente en la última etapa se incluyeron 19 artículos. Los tratamientos encontrados en estos estudios fueron: suplemento de hierro, eritropoyetina, inhibidores de la prolil-hidroxilasa (PHI), transfusión, inhibidores de hepcidina, agentes antiactivina y pentoxifilina.

**CONCLUSIONES:** De acuerdo con los estudios analizados, el tratamiento más efectivo es la inhibición de producción y actividad de la hepcidina, así como la terapia con conjugados de transferrina.

**PALABRAS CLAVE:** Anemia; inflamación; enfermedad crónica; DeCs; MeSH.

### Abstract

**BACKGROUND:** Anemia in chronic disease is the second type of anemia with the highest prevalence worldwide and the first type in hospitalized patients.

**METHODOLOGY:** It was made a review based on the methodology *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) in databases EBSCO, APAsyncnet, ERIC, Redalyc, Scielo, Science Direct, PubMed, BVS Medline and SCOPUS. Key words obtained from DeCS (*Health Sciences Descriptors*) and MeSH (*Medical Subject Headings*) included were: *anemia, chronic disease and inflammation*, with the boolean operators OR and AND, from 2015 to 2020.

**RESULTS:** A total of 2161 articles were obtained, of which the first reduction was made to 506 studies under the title and abstract elements, later the second reduction in the eligibility stage to 127 articles and finally in the last stage 19 articles were included. The treatments found in these studies were: iron supplement, erythropoietin, prolyl-hydroxylase inhibitors (PHI), transfusion, hepcidin inhibitors, antiactivin agents and pentoxifylline.

**CONCLUSIONS:** According to the studies analyzed, the most effective treatment is the inhibition of hepcidin production and activity, as well as therapy with transferrin conjugates.

**KEYWORDS:** Anemia; Inflammation; Chronic disease; DeCs; MeSH.

<sup>1</sup> Estudiante de Maestría en Nutrición Clínica, Universidad Autónoma Popular del Estado de Puebla, Puebla, México.

<sup>2</sup> Profesor investigador, Universidad de Puebla, Puebla, México.

**Recibido:** enero 2021

**Aceptado:** marzo 2021

### Correspondencia

María de Cruz Cardoso Reyes  
carey-7@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Cardoso-Reyes MC, Morales-Castillejos L. Tratamiento de la anemia inflamatoria. *Hematol Méx.* 2021; 22 (1): 9-17. [https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i1.4879](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.4879)

## ANTECEDENTES

La anemia en la enfermedad crónica es el segundo tipo de anemia con mayor prevalencia en todo el mundo, además de ser la afección anémica más detectada en pacientes con padecimientos crónicos y en pacientes hospitalizados, caracterizada por la producción disminuida de eritrocitos relacionados con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardiaca congestiva y algunos cánceres, aunque estos últimos a menudo se complican por otros mecanismos iatrogénicos y específicos de la enfermedad.<sup>1,2,3</sup> Otros padecimientos menos estudiados incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial pulmonar, obesidad, enfermedad hepática crónica y aterosclerosis avanzada con sus secuelas de enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular.<sup>3,4</sup>

Debido a esta diversidad de procesos que acompañan a este tipo de anemia se ha sugerido modificar la nomenclatura de *anemia de la enfermedad crónica* por una denominación más amplia, como *anemia inflamatoria*.<sup>5</sup>

La anemia inflamatoria es directa e independientemente parte de los efectos de una deficiente y disminuida calidad de vida y, a pesar de su frecuencia y efecto significativo en la morbilidad y mortalidad, la fisiopatología de la anemia inflamatoria no se ha logrado comprender por completo y las terapias existentes efectivas son escasas.<sup>5-8</sup> El objetivo de este estudio fue realizar una revisión de la bibliografía para analizar los diferentes tratamientos prescritos en la anemia inflamatoria.

### Definición de anemia de la inflamación

La anemia inflamatoria se distingue por ser un normocrómico normocítico leve. Anemia con

hemoglobina de 8 a 10 g/dL, con marcadores inflamatorios elevados, bajas concentraciones de hierro (Fe) sérico, disminución de la saturación de transferrina, disminución de sideroblastos en médula ósea e incremento de Fe en el sistema retículo endotelial. En el contexto de la inflamación crónica la anemia inflamatoria puede ser difícil de diferenciar de la anemia por deficiencia de hierro.<sup>5,6,9</sup>

El complejo mecanismo que produce la anemia incluye disminución en la producción de eritropoyetina (EPO), una respuesta disminuida de los precursores eritroides de la médula ósea a la eritropoyetina y concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios, siendo en definitiva una eritropoyesis restrictiva en Fe.<sup>6,7</sup>

### Fisiopatología de la anemia inflamatoria

La fisiopatología de la anemia inflamatoria se considera multifactorial; entre los factores que pueden considerarse se encuentran:

#### *Incorporación defectuosa de hierro (Fe) en eritrocitos en desarrollo*

La hepcidina tiene un papel importante en la homeostasia del Fe, por tanto, los cambios en las concentraciones de ésta son clave para la aparición de la anemia inflamatoria. El aumento de las concentraciones de hepcidina provoca la retención de hierro en los macrófagos y enterocitos, es decir, hay existencia de Fe en el organismo; sin embargo, existe disminución de utilización de Fe que no pasa al plasma ni a los precursores de la serie roja, que tiene como consecuencia disminución del Fe plasmático (hiposidiremia) y falta de utilización de éste por los precursores eritroides, lo que tendrá efecto directo en la eritropoyesis.<sup>5,6,8,10</sup>

### *Falta de respuesta de eritropoyetina a anemia y disminución de la sensibilidad de los precursores eritrocitarios a eritropoyetina*

La eritropoyetina se produce en los riñones y cuando existe un proceso inflamatorio, ya sea agudo o crónico, la liberación de interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina (IL-1 e IL-6) producirá una regulación negativa de la producción de eritropoyetina en los riñones. La respuesta de progenitores eritroides será inversamente proporcional a la cantidad de citocinas.<sup>5,6,11,12</sup>

### *Disminución de la supervivencia de eritrocitos*

Está mediada por citocinas, principalmente por IFN- $\gamma$ , éstas provocarán una alteración en la proliferación de precursores eritroides, así como la disminución de expresión de receptores de eritropoyetina en precursores eritroides como la síntesis de eritropoyetina; asimismo, inducirán la formación de radicales libres por macrófagos que ocasionarán daños a los eritrocitos.<sup>5,6,12,13</sup>

El anemia inflamatoria es consecuencia de la alteración del metabolismo del hierro, resultante de la modulación inmunitaria de una enfermedad crónica en la que mediadores inmunitarios, como IL-1 e IL-6 y posiblemente otras citocinas implicadas en la defensa del huésped, conducen a hipoferrremia inducida por hepcidina, lo que resulta en secuestro del hierro dentro del sistema reticuloendotelial, lo que a su vez disminuye la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis.<sup>5,6,8,10,11</sup>

## MÉTODO

Se realizó la revisión con base en la metodología *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA),<sup>14,15</sup> en bases de datos EBSCO, APAsyncnet, ERIC, Redalyc, Scielo, Science Direct, Pub Med, BVS Medline y SCO-

PUS. Se incluyeron las palabras clave obtenidas del DeCS (*Health Sciences Descriptors*) y del MeSH (*Medical Subject Headings*): *anemia, enfermedad crónica, inflamación y chronic disease*, con los operadores booleanos OR y AND, de 2015 a 2020.

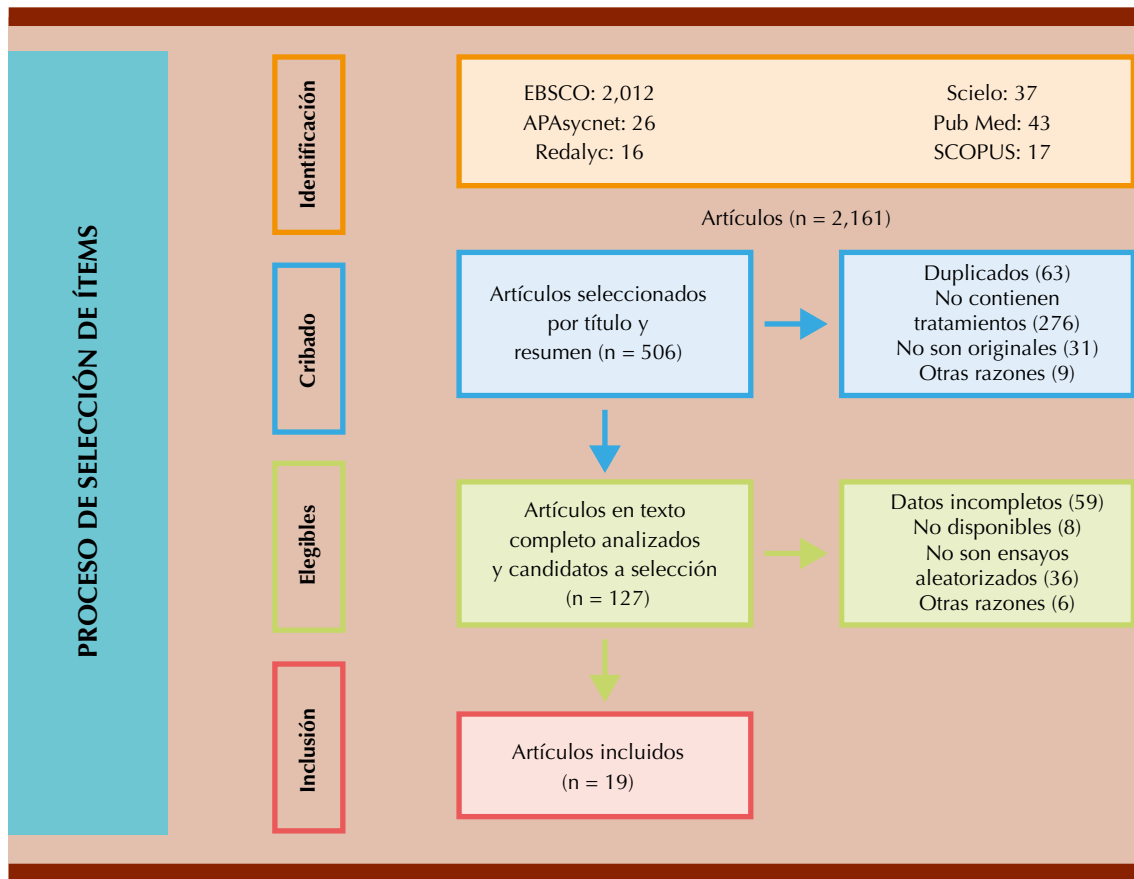
Se consideraron criterios de inclusión para la primera selección que los artículos fueran ensayos clínicos con distribución al azar, con intervenciones de tratamientos médico-nutricionales en enfermedades crónicas con anemia o que hicieran recomendaciones de tratamientos y otras revisiones sistemáticas con las variables, publicados entre enero de 2015 y julio de 2020.

Una vez descartados los artículos que no cumplían con los criterios de búsqueda, las investigadoras realizaron una segunda selección de forma manual de los artículos por título, resumen, duplicados y posteriormente se analizaron los textos completos que se sometieron a una evaluación de calidad bajos ítems unificados por consenso. Se logró la concordancia entre observadores considerada excelente (índice kappa = 1.0).

## RESULTADOS

De acuerdo con las estrategias implementadas, se logró obtener un total de 2161 artículos, de los que se realizó la primera reducción a 506 estudios, bajo los elementos de título y resumen; posteriormente la segunda reducción en la etapa de elegibilidad a 127 artículos y finalmente en la última etapa se incluyeron 19 artículos. **Figura 1**

En todas las etapas del proceso de selección se realizó la evaluación de calidad manual de los 19 artículos utilizados de acuerdo con los lineamientos PRISMA, en los que incluye: título, resumen, introducción, objetivos, métodos, criterios de elegibilidad, fuentes de información, búsqueda, selección de estudios, método de



**Figura 1.** Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos de acuerdo con los criterios de selección (PRISMA).

recopilación de datos, ítems de los datos, riesgo de sesgo en los estudios individuales, medidas de resumen, método de análisis previsto, riesgos de sesgo entre los estudios, análisis adicionales, resultados, característica de los estudios, riesgo de sesgo en los estudios, resultados de los estudios individuales, síntesis de los resultados, discusión, limitaciones, conclusiones y financiación. El 70% de los estudios utilizados en esta revisión cumplían con el 96% de los ítems mencionados.

**Tratamientos encontrados en los estudios seleccionados**

El tratamiento más efectivo contra la anemia inflamatoria crónica se basa en la corrección del

proceso inflamatorio subyacente que está asociado con ella y el alcance de las deficiencias de factores hematopoyéticos básicos; sin embargo, se ha sugerido que en la anemia inflamatoria crónica existe una respuesta biológicamente adaptativa porque las concentraciones bajas de hierro sérico sirven para inhibir el crecimiento de los microorganismos.<sup>1,16,17</sup> Las razones para corregir la anemia tienen como principal objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes debido a los efectos nocivos de ésta en el sistema cardiovascular y a la disminución del transporte de oxígeno a los tejidos.<sup>5</sup>

Aunque aún no se ha definido el tratamiento exacto de esta enfermedad, todavía se están



adoptando dos direcciones de acción para tratar este tipo de anemia: silenciar la enfermedad y deficiencias complementarias.

En la mayoría de los casos hay un enlace entre los siguientes mecanismos: la producción reducida de GR (por invasión tumoral de la médula ósea), el efecto de los medicamentos citotóxicos (quimioterapia, radiaciones), la existencia de las citocinas inflamatorias que inhiben la síntesis de la eritropoyetina, hemofagocitosis y autoinmunidad, nutrición deficiente, descenso de GR (hemólisis o hemorragia), pero el principal es la inflamación.<sup>18</sup>

La aparición de inflamación desregula esta homeostasis y las señales proinflamatorias originadas promueven la inhibición de la absorción intestinal del hierro y el secuestro en los tejidos, desviándolo de la producción eritrocitaria. Además, la inflamación altera profundamente el patrón hepático de producción de proteínas funcionales, lo que se traduce en disminución de las cantidades circulantes de transferrina, de manera concomitante con la elevación de las de ferritina. Luego, el comportamiento descrito de las proteínas asociadas con el transporte y almacenamiento del hierro correspondería a la existencia de procesos inflamatorios crónicos antes que a estados deficitarios de hierro.<sup>19</sup>

### *Complementos de hierro*

Por lo general, la absorción de hierro por vía oral se encuentra reducida en la anemia inflamatoria crónica, por lo que sería más eficaz administrarlo por vía parenteral; sin embargo, la terapia con hierro puede conferir algún beneficio al inhibir la formación de INF- $\alpha$ , además, reduce la actividad de la enfermedad articular reumatoide y de la enfermedad renal en estadio final,<sup>20</sup> la administración complementaria oral se asocia con la aparición de efectos secundarios, principalmente trastornos gastrointestinales (náuseas,

vómito, estreñimiento o diarrea), los efectos menos comunes son reacciones alérgicas cutáneas (prurito, erupción o eritema).<sup>21</sup>

El hierro oral más prescrito son fumarato ferroso, sulfato ferroso y gluconato que contienen forma ferrosa de hierro (33, 20 y 12% de hierro elemental, respectivamente). Debido a la combinación con vitamina C se prescribe para optimizar el tratamiento. La dosis de hierro elemental recomendada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades es de 30 mg al día para la profilaxis de la anemia inflamatoria en la enfermedad intestinal inflamatoria y de 50 a 60 mg al día para su tratamiento. Se observa la respuesta más temprana al tratamiento después de cuatro días de la primera dosis cuando la concentración de reticulocitos en la sangre comienza a aumentar (con una concentración máxima 7-10 días después del inicio del tratamiento). Al mismo tiempo, la concentración de hemoglobina se eleva 1-2 g/dL cada dos semanas.<sup>5</sup> Si la terapia con hierro oral es insuficiente, la administración intravenosa en forma de hidróxido de hierro debe considerarse el complejo con sacarosa o poliisomaltosa. La administración complementaria de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico está particularmente justificada durante la terapia inmunosupresora, porque regulan los procesos hematopoyéticos, la dosis es de 1-2 g y 400  $\mu$ g diarios, respectivamente, el metotrexato en pacientes con artritis reumatoide en pacientes con enfermedad renal crónica y anemia se sugiere administrar suficiente hierro para mantener una concentración mínima de ferritina mayor de 100 ng/mL con un %ST mayor de 20%.<sup>12,22</sup>

### *Eritropoyetina*

En la actualidad están disponibles tres preparaciones de eritropoyetina recombinante humana en el mercado: rhEPO $\alpha$  y rhEPO $\beta$ , que es un producto de ingeniería genética, y un derivado de la eritropoyetina humana: darbepoetina,

que tiene una vida media mucho más larga y, por tanto, requiere una administración menos frecuente que las otras dos formas, hay datos de los efectos positivos a corto plazo del tratamiento con agentes eritropoyéticos en la corrección de la anemia, así como para evitar las transfusiones sanguíneas. Está demostrado que la corrección parcial de la anemia con eritropoyetina en el paciente nefrópata mejora las condiciones clínicas y de pronóstico. La evidencia actual demuestra que una concentración de hemoglobina mayor de 11 g/dL se relaciona con mejoría en la calidad de vida.<sup>23</sup>

Numerosos estudios clínicos han demostrado el efecto positivo de estos medicamentos en el aumento de la hemoglobina y la mejoría del bienestar entre los pacientes que reciben quimio y radioterapia.<sup>5</sup>

Constituye una opción terapéutica en la anemia crónica asociada con tumores, infecciones crónicas o enfermedades autoinmunitarias. La administración de eritropoyetina reduce el requerimiento transfusional y mejora la calidad de vida de estos pacientes. Las dosis prescritas varían entre 150 U/kg tres veces a la semana a 40,000 U a la semana. Las tasas de respuesta son a veces bajas, por lo que se recomienda una evaluación pretratamiento para detectar los pacientes que más se beneficiarían con esta terapéutica.<sup>12</sup>

#### *Inhibidores de la proliil-hidroxilasa (PHI)*

En la actualidad, está en fase de desarrollo clínico una familia de fármacos que actúan como inhibidores de la proliil-hidroxilasa

La baja presión de oxígeno expresa el factor inducible por la hipoxia (HIF), que es un factor de transcripción que regula la expresión de los genes implicados en la eritropoyesis en respuesta a los cambios en la presión parcial de oxígeno.

Se trata de una proteína heterodimérica, que a su vez tiene dos componentes: el HIF- $\alpha$  sensible a la hipoxia y el HIF- $\beta$ , que es un componente inactivo de la propia molécula. El primero de ellos tiene a su vez tres subunidades, que se denominan como HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  e HIF-3 $\alpha$ .<sup>24</sup>

Estas nuevas moléculas son capaces de incrementar la eritropoyesis por dos mecanismos: el primero es mediante la estabilización de las concentraciones de HIF-2 $\alpha$ , lo que a su vez estimula la síntesis de eritropoyetina renal y hepática, y el segundo es a través de la mejoría del metabolismo férrico, bloqueando el efecto de la hepcidina. Por tanto, los inhibidores de la proliil-hidroxilasa actúan de manera fisiológica, con los mismos mecanismos de acción con los que el organismo se adapta a la menor presión de oxígeno en altitud. Por todo ello, HIF-2 $\alpha$  se convierte en un importante objetivo para el tratamiento farmacológico. HIF-3 $\alpha$  es la subunidad con menos importancia y parece jugar un efecto inhibitorio.<sup>13</sup>

Recientemente se ha implicado a la deficiencia de vitamina D como factor asociado con la anemia en la enfermedad renal crónica. Aparentemente la vitamina D ejerce un efecto estimulante en la eritropoyesis al suprimir la expresión de la IL-6 y IL-8; sin embargo, esta función no se observa en sujetos sanos,<sup>3,25</sup> el mantenimiento adecuado de eritropoyesis es posible debido al adecuado equilibrio entre los factores de transcripción GATA-1, GATA 2; GATA-2 es sustancial durante la proliferación de hematopoyéticos inmaduros, mientras que GATA-1 mantiene antiapoptóticos, ambos funcionan en los progenitores eritroides y coordinan la diferenciación terminal en glóbulos rojos.<sup>13</sup>

#### *Transfusión*

La terapia transfusional es la forma más común y rápida de tratamiento de la anemia sintomática,

pero resulta un tratamiento costoso y con peligros potenciales (transmisión de enfermedades infecciosas, aloinmunización, enfermedad de injerto contra huésped), además de tratarse de un recurso limitado.<sup>12</sup> Debe realizarse cuando la hemoglobina es menor de 8 g/dL, sobre todo en pacientes que padecen enfermedad coronaria.<sup>1</sup>

### *Inhibidores de hepcidina*

El efecto insatisfactorio de los métodos anteriores en la lucha contra la anemia de las enfermedades crónicas ha llevado a la búsqueda de otras posibles formas de tratamiento de esta condición. Las mayores esperanzas se asocian actualmente con el bloqueo de la acción de la hepcidina o con la limitación de su producción hepática. Se ha observado que la heparina administrada profilácticamente a pacientes con cáncer reduce significativamente la concentración de esta proteína en el suero sanguíneo.<sup>5</sup>

Los inhibidores directos de hepcidina, por ejemplo anticuerpos neutralizantes, han demostrado eficacia para aumentar el hierro circulante y disponible para la eritropoyesis; recientemente han demostrado alta tolerabilidad, movilización transitoria de hierro y aumento de reticulocitosis en un estudio de fase I de cáncer en pacientes con anemia. El Lexaptetid es capaz de aumentar las concentraciones de hierro y el índice de saturación de transferrina en sujetos en los que previamente ha habido incremento de hepcidina incluida la endotoxemia.<sup>6,13</sup>

Otro anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-6, tocilizumab, redujo las concentraciones de hepcidina y de la anemia en ECM y artritis reumatoidea. La dorsomorfina es una molécula pequeña que inhibe la señalización de la BMP. Estudios *in vitro* mostraron que puede inhibir la BMP, HJV, IL-6, todas estimulantes de la expresión de hepcidina; por lo que se sugiere para el tratamiento de la anemia por inflamación.<sup>26</sup>

Por tanto, los inhibidores de la síntesis de hepcidina a través del uso de ARN de interferencia y de oligonucleótidos antisentido como silenciadores del gen de Hpc y de la neutralización de citocinas (BMP o IL-6) y sus vías de señalización intracelular BMP6-HJV-SMAD e IL-6-STAT3 respectivamente, que estimulan su expresión.<sup>27</sup>

### *Agentes antiactivina*

Recientemente se desarrolló un antagonista de los receptores tipo IIA de la activina, denominado Sotatercept que, en un ensayo fase 1 para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, demostró mejoría en los marcadores de formación ósea y disminución en los de resorción ósea, pero como efecto secundario se encontró aumento en las concentraciones de hemoglobina, así como en el recuento de reticulocitos.<sup>13</sup>

### *Otros fármacos*

La pentoxifilina, derivada de la metilxantina, es un inhibidor no específico de las fosfodiesterasas que, además de tener propiedades reológicas y prescribirse como tratamiento de la enfermedad vascular periférica, tiene actividad antiinflamatoria. De hecho, se ha descrito que disminuye las concentraciones de interleucina IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN, por tanto, se considera un fármaco con propiedades antiinflamatorias. Se ha observado beneficio de este fármaco en enfermos renales crónicos con anemia resistente a la eritropoyetina y con reducción de citocinas inflamatorias.<sup>28</sup>

El tratamiento de la anemia en hemodiálisis con hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis no siempre consigue el control adecuado de ésta, lo que se relaciona con la inflamación. El efecto antiinflamatorio de la pentoxifilina puede resultar beneficioso en estos casos. No se conoce completamente el mecanismo de acción del fármaco y seguramente se realizarán estudios en un futuro cercano.<sup>5</sup>

Un estudio de casos y controles demostró que con la complementación de micronutrientes antioxidantes diariamente a base de cinc 30 mg, vitamina E 72 mg, ácido ascórbico 300 mg, selenio 70 µg, nicotinamida 135 mg y beta-caroteno 9 mg en pacientes embarazadas durante toda la gestación tuvieron disminución de las concentraciones de proteína C reactiva y ningún cambio en las de hemoglobina entre las semanas 20 y 32 de gestación.<sup>29</sup>

## CONCLUSIONES

La anemia inflamatoria sigue siendo un tipo de anemia difícil en cuanto al tratamiento, debido al complejo mecanismo patológico y a la capacidad de enfermedad subyacente para la modulación patológica multifactorial del proceso de eritropoyesis.

En presencia de inflamación y déficit de hierro, las concentraciones de hepcidina responden más a la demanda eritropoyética de hierro que a la inflamación. Esto es porque existe un bloqueo del hierro como mecanismo de defensa, con hiposideremia, hipotransferrina e hiperferritinemia, principalmente por acción de la hepcidina estimulada por la IL-6.

El tratamiento con eritropoyetina disminuye la hepcidina y permite liberar hierro de los depósitos y, a la vez, podría mejorar la absorción duodenal de hierro en forma independiente a la hepcidina, se ha prescrito la pentoxifilina que reduce la IL-6, los inhibidores de la activina.

La prevención de deficiencias alimentarias y una nutrición adecuada siguen siendo la principal forma de prevenir cualquier tipo de anemia, incluida la anemia por enfermedades crónicas.

Existe evidencia que sugiere que la vitamina D y derivados pueden suprimir a la IL-6 e IL-8.

De acuerdo con los estudios analizados, el tratamiento más efectivo es la inhibición de producción y actividad de la hepcidina, así como la terapia con conjugados de transferrina con medicamentos inmunosupresores contra el cáncer y estabilizadores HFI-2.

## REFERENCIAS

1. Weiss G, Goodnough LT. Anemia de inflamación. *Blood* 2019; 133 (1): 40-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>.
2. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. El papel de la inflamación, el hierro y el estado nutricional en la anemia relacionada con el cáncer: resultados de un gran estudio observacional prospectivo. *Haematol* 2015; 100 (1): 124-132.
3. Goodnough LT, Comin-Colet J, Leal-Noval S, et al. Manejo de la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. *Soy J Hematol* 2017; 92 (1): 88-93.
4. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluación y manejo de la anemia en ancianos. *Soy J Hematol* 2014; 89 (1): 88-96.
5. Feldman L, Najle R, Rivero MA, Rodríguez EM, et al. Anemia inflamatoria: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2017; 51 (3): 361-74.
6. Langer AL, Ginzburg YZ. Role of hepcidin-ferroportin axis in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of anemia of chronic inflammation. *Hemodial Int* 2017; 21: S37-S46. doi. 10.1111/hdi.12543.
7. Martínez-Castelao A, Cases A, Torre Carballada A, Torralba A, et al, investigators of the ACERCA Study Group. Clinical impact of the ERBP Working Group 2010 Recommendations for the anemia management in chronic kidney disease not on dialysis: ACERCA study. *Nefrol* 2015; 35 (2):179-188.
8. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrol* 2018; 38 (1): 8-12.
9. Ron-Guerrero CS, Ron-Magaña AL, López-Flores JF. Aumento de la hemoglobina en pacientes con anemia inflamatoria crónica tratados con talidomida a dosis bajas. *Rev Hematol Mex* 2018; 19 (3): 123-132.
10. Villarreal P, Arredondo M, Olivares M. Anemia de las enfermedades crónicas asociada a obesidad: papel de la hepcidina como mediador central. *Rev Med Chile* 2013; 141: 887-894.
11. Carlini RGB, Campistrús MN, Andrader L, Blancod C, et al. Recomendaciones para el estudio y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Actualización mayo 2017. *Nefrol Latinoam* 2017; 14 (3): 85-116. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefrol.2017.09.002>.
12. Zerga, ME. Anemia de los trastornos crónicos. *Hematol* 2004; 8 (2): 45-55.

13. López-Gómez JM, Abad S, Vega A. Nuevas expectativas en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrol* 2016; 36 (3): 232-236.
14. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Medicina Clínica* 2010; 135 (11): 507-511. doi. 10.1016/j.medcli.2010.01.015.
15. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc)* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.025>.
16. Fortún A, Gort O, Campo MC. Causas de anemia y relación de la hemoglobina con la edad en una población geriátrica. *Rev. Cienc Méd de Pinar del Río* 2018; 22 (4): 689-696.
17. McAllister J, Li Z, Liu J, Simonsmeier U. Erythropoietin dose optimization for anemia in chronic kidney disease using recursive zone model predictive control. *IEEE Trans on cont syst technol* 2019; 27 (3): 1181-1193.
18. Terry NR, Mendoza CA, Meneses Y. Evaluación el síndrome anémico en el adulto mayor. *Medisur* 2019; 17 (4).
19. Travieso LC, Denis R, Alonso C, Dalas M, et al. La anemia asociada a la enfermedad renal crónica. *Rev Cub de Aliment y Nutric* 2027; 27 (2): 288-301.
20. Ron-Guerrero CS, Ron-Magaña AL, López-Flores JF. Aumento de la hemoglobina en pacientes con anemia inflamatoria crónica tratados con talidomida a dosis bajas. *Rev Hematol Mex* 2018; 19 (3): 123-132.
21. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22 (5): 1198-1208. doi. 10.1097/MIB.0000000000000648.
22. Wicinski M, Liczner G, Cadelski K, Kołnierzak T, et al. Anemia of chronic diseases: wider diagnostics better. *Nutr* 2020; 12: 1784. doi. 10.3390/nu12061784Treatment?
23. Amador-Medina LF. Anemia en enfermedad renal crónica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014; 52 (6): 660-5.
24. López-Gómez JM, Abad S, Vega A. Nuevas expectativas en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrol* 2016; 36 (3): 232-236.
25. Peralta R, Gamarra F, Gómez MN, Vaesken J, et al. Características clínicas de la anemia en la enfermedad renal crónica de pacientes del Hospital Nacional en 2018. *Rev Virtual Soc Parag Med Int* 2019; 6 (1): 11-20. doi.10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06(01)11-020.
26. Guenter-Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133 (1): 40-50. doi. 10.1182/blood-2018-06-856500.
27. Villarroel P, Arredondo M, Olivares M. Hcpidin as a central mediator of anemia of chronic diseases associated with obesity. *Rev Med Chile* 2013; 14 (1): 887-894.
28. Mora-Gutiérrez JM, Ferrer-Nadal A, García-Fernández N. Efecto de la pentoxifilina en la anemia de pacientes en hemodiálisis: estudio retrospectivo observacional de casos y controles. *Nefrol* 2013; 33 (4): 524-3. doi. 10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11654.
29. Echandía CA, Aguilar de Plata C, Arbeláez A, Heverry I, et al. Efecto de la complementación con micronutrientes antioxidantes durante la gestación sobre indicadores maternos de obesidad, inflamación y anemia. *Rev Gastro* 2015; 17 (1): 19-24.



## Microangiopatías trombóticas primarias

### Primary thrombotic microangiopathies.

Natalia Henao-Piedrahita

#### Resumen

La microangiopatía trombótica es un síndrome en el que hay formación de microtrombos en la circulación que llevan a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia con insuficiencia multiorgánica debido a isquemia de los tejidos. Genera gran morbilidad y mortalidad y puede tener diferentes causas ya sean hereditarias o adquiridas. Las microangiopatías trombóticas son trastornos que requieren diagnóstico y tratamiento oportunos para disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes que la padecen. Este artículo describe las características principales de las tres microangiopatías trombóticas primarias más importantes (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico debido a toxina Shiga y microangiopatía trombótica mediada por complemento).

**PALABRAS CLAVE:** Microangiopatías trombóticas; púrpura trombocitopénica trombótica; síndrome hemolítico urémico; anemia hemolítica; trombocitopenia.

#### Abstract

Thrombotic microangiopathy is a syndrome characterized by a formation of microthrombi in the circulation leading to microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia with multiorgan failure due to tissue ischemia. It generates a great mortality and can be produced by inherited or acquired causes. The thrombotic microangiopathies are disorders that require timely diagnosis and treatment to reduce morbidity and mortality in patients who suffer from them. This paper describes the main characteristics of the three most important primary thrombotic microangiopathies (thrombotic thrombocytopenic purpura, Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome and complement mediated thrombotic microangiopathy).

**KEYWORDS:** Thrombotic microangiopathies; Thrombotic thrombocytopenic purpura; Hemolytic uremic syndrome; Hemolytic anemia; Thrombocytopenia.

Médico general egresada de la Facultad de Medicina, Fundación Universitaria San Martín, Sabaneta, Colombia.

**Recibido:** diciembre 2020

**Aceptado:** marzo 2021

#### Correspondencia

Natalia Henao Piedrahita  
natalia.henao.pi@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Henao-Piedrahita N. Microangiopatías trombóticas primarias. Hematol Méx. 2021; 22 (1): 18-29.  
[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i1.4820](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.4820)

## ANTECEDENTES

El término microangiopatía trombótica describe un síndrome en que las anormalidades de las paredes de las arteriolas y capilares llevan a trombosis microvascular que ocasiona lesiones isquémicas de los tejidos y generan morbilidad y mortalidad altas sin un tratamiento oportuno. El diagnóstico se establece por biopsia de los tejidos; sin embargo, puede inferirse su diagnóstico con la observación de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y Coombs negativo en un escenario clínico adecuado. Entre las microangiopatías trombóticas primarias se encuentran la púrpura trombocitopénica trombótica producida por el déficit de la actividad del ADAMTS13, el síndrome hemolítico urémico producido por la infección por *Escherichia coli* enteropatogénica productora de toxina Shiga y síndrome hemolítico urémico producido por alteraciones en la regulación del complemento (síndrome hemolítico urémico atípico). Las microangiopatías trombóticas también pueden ser secundarias a enfermedades tóxicas, infecciosas, gestacionales, neoplásicas, entre otras. El tratamiento de esta enfermedad se enfoca en el manejo de las condiciones desencadenantes, soporte hemodinámico, transfusional y tratamiento de la causa específica cuando es identificada. El objetivo de este artículo es describir las principales microangiopatías trombóticas primarias con insistencia en el enfoque inicial de los pacientes y en el inicio oportuno del tratamiento, especialmente en la púrpura trombocitopénica trombótica que tiene morbilidad y mortalidad altas.

## CLASIFICACIÓN

Las microangiopatías trombóticas pueden ser hereditarias o adquiridas, primarias o secundarias. Entre las microangiopatías trombóticas primarias se incluyen enfermedades con causa fisiopatológica claramente establecida, como

la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome hemolítico urémico y la microangiopatía trombótica asociada con la alteración del complemento (antes denominada síndrome hemolítico urémico atípico). Las microangiopatías trombóticas secundarias se dan en el contexto de enfermedades sistémicas sin una fisiopatología clara. Entre estas causas secundarias se encuentran medicamentos, tóxicos, enfermedades infecciosas, autoinmunitarias, enfermedades asociadas con el embarazo (síndrome HELLP), cardiovasculares, metabólicas, neoplásicas, entre otras.<sup>1</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

En las microangiopatías trombóticas primarias hay un defecto heredado o adquirido que promueve cambios como edema de células endoteliales y del espacio subendotelial, engrosamiento de la pared del vaso y microtrombos de plaquetas en arteriolas pequeñas y capilares.<sup>2</sup> La trombosis de grandes vasos no es típica de las microangiopatías trombóticas primarias.

## CARACTERÍSTICAS

### Hallazgos hematológicos

Las características principales de las microangiopatías trombóticas son la anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia:

### *Anemia hemolítica microangiopática no autoinmunitaria*

Es causada por una fragmentación mecánica de los glóbulos rojos que ocurre cuando atraviesan trombos ricos en plaquetas en la microcirculación. Se observan hallazgos de hemólisis como disminución de hemoglobina y haptoglobina, aumento de deshidrogenasa láctica, reticulocitos y bilirrubina indirecta y esquistocitos en el extendido de sangre periférica, aunque su au-

sencia no descarta microangiopatía trombótica. El Coombs directo en general es negativo, pero en la microangiopatía trombótica secundaria a infección por neumococo, lupus eritematoso sistémico o en pacientes politransfundidos puede ser positivo.<sup>1,3</sup>

### *Trombocitopenia*

Se debe al consumo de plaquetas en los microtrombos en la microcirculación.

Por lo general, no se requiere la biopsia de la médula ósea, pero si se realiza puede mostrar una maduración normal de las tres líneas celulares con incremento de la eritropoyesis y trombopoyesis para compensar el consumo de plaquetas y eritrocitos en la circulación. Esta evaluación de la médula ósea generalmente se realiza si los hallazgos de la microangiopatía trombótica no son claros y se sospecha un diagnóstico alternativo como una malignidad sistémica.<sup>4</sup>

### *Otras líneas celulares*

El conteo de células blancas es normal en las microangiopatías trombóticas y la existencia de leucocitosis o leucopenia debe llevarnos a pensar en otros diagnósticos diferenciales, como malignidades sistémicas o mielodisplasia.<sup>5</sup>

### **Alteraciones en la coagulación**

Las anormalidades de la coagulación son poco comunes en las microangiopatías trombóticas primarias. Éste es un hallazgo que distingue a las microangiopatías trombóticas primarias de otras causas de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia como las infecciones sistémicas o malignidad que frecuentemente se asocian con coagulación intravascular diseminada. Ésta se distingue por prolongación del tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina activado (TTPa), incremento en dímero D y dis-

minución de fibrinógeno. En algunos pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica, la isquemia orgánica puede ser tan severa que puede causar coagulación intravascular diseminada, pero generalmente es rara.<sup>5</sup>

### **Afectación de órganos**

Los sitios típicos de afectación son:

#### *Riñón*

El daño renal agudo severo es un hallazgo prominente de las microangiopatías trombóticas, excepto en la púrpura trombocitopénica trombótica en la que es rara. En el uroanálisis los pacientes pueden tener hematuria, hemoglobinuria, proteinuria o las tres.<sup>5</sup>

#### *Sistema nervioso central*

La afectación neurológica puede ser común en los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica. Pueden tener manifestaciones leves como cefalea y confusión o pueden ser severas con convulsiones, accidente cerebrovascular o coma.<sup>5</sup>

Otros órganos también pueden estar afectados, como el corazón, el aparato gastrointestinal o la piel porque se han obtenido hallazgos clínicos, como síndrome coronario agudo, dolor abdominal, disentería o lesiones purpúricas en la piel. También se han encontrado trombos microvasculares en los pulmones, pero rara vez es clínicamente evidente.<sup>6</sup> La autopsia de los pacientes con microangiopatía trombótica generalmente muestra trombos microvasculares en la mayor parte de los órganos.<sup>2</sup>

### **Enfoque**

La evaluación inicial debe estar enfocada en confirmar la existencia de anemia hemolítica

microangiopática no autoinmunitaria, trombocitopenia y excluir trastornos sistémicos que manifiesten estos hallazgos.<sup>2</sup> Una vez que se haya realizado lo anterior, debemos encontrar la microangiopatía trombótica primaria que más se ajusta a nuestro paciente:

- La probabilidad de púrpura trombocitopénica trombótica puede ser calculada por medio del índice PLASMIC.<sup>7</sup> Una vez que estén disponibles las pruebas de actividad del ADAMTS13, éstas también son incorporadas (recordar que la medición de la actividad no debe retrasar el tratamiento con intercambio plasmático).
- La probabilidad de microangiopatía trombótica mediada por complemento requiere la exclusión de otras causas de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia asociada con daño renal agudo severo como el síndrome hemolítico urémico típico y causas secundarias. Debido a que el eculizumab puede prevenir la enfermedad renal en estadio terminal y revertir el daño renal agudo, su administración empírica es apropiada en pacientes con insuficiencia renal aguda de rápido avance.<sup>5</sup>

Los estudios iniciales necesarios son el hemograma completo con plaquetas, extendido de sangre periférica, Coombs directo, LDH, bilirrubinas y conteo de reticulocitos. También se requieren pruebas de coagulación que nos ayudan a diferenciar las microangiopatías trombóticas primarias de la coagulación intravascular diseminada; función renal, enzimas hepáticas, estudios infecciosos (VIH, sífilis, hepatitis B y C), perfil autoinmunitario completo y otros exámenes que se envían según la clínica del paciente y para descartar microangiopatías trombóticas secundarias.<sup>8</sup>

Si se sospecha púrpura trombocitopénica trombótica debe tomarse la muestra para la medición de la actividad del ADAMTS13 y debe iniciarse tratamiento con plasmaféresis. Una actividad del ADAMTS13 inferior al 10% confirma el diagnóstico posteriormente.

Si se encuentra infección por *E. coli* enteropatógena en coprocultivo o se encuentra la toxina Shiga se establece el diagnóstico de síndrome hemolítico urémico típico y debe darse tratamiento de soporte.

Si se encuentra causa secundaria asociada con la microangiopatía trombótica se establece el tratamiento de la misma.

Si se descartó todo lo anterior o el paciente no responde al manejo prescrito contra otro tipo de microangiopatía trombótica, debe considerarse microangiopatía trombótica mediada por complemento e iniciar tratamiento con eculizumab

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Otras enfermedades pueden tener características similares a las de la microangiopatía trombótica.

### Cuadro 1

#### Púrpura trombocitopénica trombótica

La púrpura trombocitopénica trombótica es una emergencia médica que casi siempre puede ser fatal si no se inicia un tratamiento apropiado de forma oportuna.

#### Definición

Es un trastorno oclusivo microcirculatorio que se caracteriza por aglomeración plaquetaria sistémica, isquemia de órganos asociados con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia profunda.<sup>9</sup> La púrpura trombocitopénica

**Cuadro 1.** Diagnósticos diferenciales de las microangiopatías trombóticas

Enfermedades infecciosas	Bacterias grampositivas, <i>Rickettsiae</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Legionella</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Mycobacteria</i> , <i>Cytomegalovirus</i> , virus de la hepatitis, VIH, influenza A, parvovirus B19, varicela zoster, HHV6, EBV, dengue, Coxsackie virus, norovirus, <i>Aspergillus</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Babesia</i> , malaria, endocarditis infecciosa, sepsis
Enfermedades autoinmunitarias	Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, esclerodermia (esclerosis sistémica), vasculitis sistémica, síndrome de Evans, enfermedad de Graves
Enfermedades malignas	Síndrome mielodisplásico, leucemia aguda, tumores de pulmón, mama, próstata, páncreas o gastrointestinales
Enfermedades relacionadas con el embarazo	Preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP
Trasplante	Órgano sólido y de células hematopoyéticas
Trastornos genéticos	Síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome MYH9 (síndrome de May Hegglin, síndrome de Fechtner, síndrome de Sebastián y síndrome de Epstein)
Otras	Hemodiálisis, hipertensión maligna, válvulas cardíacas protésicas, radiación ionizante, quimioterapia, anafilaxia, insuficiencia renal, deficiencia de vitamina B <sub>12</sub> o folatos, enfermedad hepática, hemoglobinuria paroxística nocturna, linfohistiocitosis hemofagocítica, anemia de células falciformes

trombótica se define por una deficiencia severa de ADAMTS13 (típicamente con una actividad inferior al 10%).<sup>2</sup> Puede tener origen congénito (síndrome de Upshaw-Shulman) o puede ser adquirida debido a la producción de anticuerpos contra la enzima ADAMTS13.

**Epidemiología**

La púrpura trombocitopénica trombótica congénita o hereditaria (síndrome de Upshaw-Shulman) es poco frecuente y produce menos del 5% de todas las púrpuras trombocitopénicas trombóticas, mientras que la incidencia de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida es de 3 casos por millón de adultos por año, basado en datos del Registro de Oklahoma de púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico. La edad media del diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida es de 41 años con un amplio intervalo de 9 a 78 años. Es muy poco frecuente en niños (incidencia de 1 por 10 millones/año en menores de 18 años).<sup>10</sup> En niños debe considerarse la posibilidad de una púrpura trombocitopénica trombótica

hereditaria en vez de una adquirida, mientras que en adultos la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida es 30 veces más frecuente que la hereditaria.<sup>5</sup>

Las características demográficas asociadas con mayor riesgo de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida incluyen el sexo femenino y la raza negra; éstas son las mismas características encontradas en pacientes con lupus eritematoso sistémico que tiene gran asociación con la púrpura trombocitopénica trombótica.<sup>11</sup>

**Fisiopatología**

La púrpura trombocitopénica trombótica es causada por una deficiencia severa o inhibición de la actividad de la proteasa ADAMTS13 que es producida en el hígado, los riñones y las células endoteliales; esta enzima funciona como una proteasa de clivaje de los multímeros grandes del factor de Von Willebrand. Este clivaje a multímeros más pequeños previene que los multímeros grandes se acumulen, especialmente en áreas de estrés (arteriolas pequeñas y capilares).



Debido a la deficiencia de ADAMTS13 no se produce la adecuada eliminación de los multímeros grandes del factor de Von Willebrand y se produce acumulación en la superficie endotelial que produce adherencia de las plaquetas.<sup>12</sup> Esto genera trombos ricos en plaquetas y factor de Von Willebrand que generan destrucción de los glóbulos rojos con formación de esquistocitos, trombocitopenia y precipitan la isquemia orgánica.<sup>9,13</sup>

La mayor parte de los casos de púrpura trombocitopénica trombótica (aproximadamente el 95%) son adquiridos debido a la formación de autoanticuerpos inhibitorios del ADAMTS13.<sup>2,14</sup>

### *Clínica*

Su manifestación es aguda y de curso grave si no se inicia tratamiento adecuado de manera oportuna. Los pacientes pueden manifestar síntomas prodrómicos, como fiebre, fatiga, artralgias, mialgias y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómito); también pueden manifestar síntomas asociados con la anemia y trombocitopenia, como disnea, fatiga, ictericia, coluria, petequias u otros sangrados.<sup>15,16</sup> Debido a la isquemia producida por los microtrombos los pacientes pueden manifestar síntomas neurológicos que pueden ir desde cefalea hasta convulsiones, coma y muerte.

No todos los pacientes que se manifiestan con púrpura trombocitopénica trombótica se ven críticamente enfermos y en algunos pacientes el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica no se considera hasta que un hemograma completo con extendido de sangre periférica revela los hallazgos de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.

Los pulmones típicamente no se afectan por el daño isquémico producido por la púrpura trombocitopénica trombótica.<sup>6</sup> Aunque no es usual, puede observarse afectación cardíaca con infarto

agudo de miocardio, arritmias y muerte súbita, además de daño gastrointestinal.

### *Hallazgos de laboratorio*

Los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica suelen manifestar trombocitopenia severa (conteos por debajo de 30,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>). Además, la púrpura trombocitopénica trombótica es única entre los síndromes de microangiopatía trombótica primarios porque produce mínimas anormalidades en la función renal a pesar de que se han encontrado microtrombos renales en autopsias de pacientes con esta enfermedad (rara vez la creatinina pasa de 2.3 mg/dL y rara vez los pacientes requieren terapia de reemplazo renal).<sup>9</sup>

### *Diagnóstico*

El diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica es clínico y la medición de la actividad del ADAMTS13 no debe retrasar el inicio del tratamiento específico contra esta enfermedad que es urgente. Sin embargo, el diagnóstico debe confirmarse con la medición del ADAMTS13 que tendrá una actividad inferior al 10%. Debe asegurarse la toma de la muestra para este examen antes del inicio del tratamiento para evitar confusiones.

En centros donde esté disponible pueden medirse los anticuerpos contra la enzima ADAMTS13 y realizar la prueba genética, lo que permite distinguir si la púrpura trombocitopénica trombótica es congénita o adquirida.<sup>2</sup>

No se requiere la biopsia de los tejidos para hacer diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica, pero si se realiza pueden encontrarse los hallazgos clásicos de la microangiopatía trombótica con microtrombos de plaquetas en las arteriolas pequeñas o capilares de los diferentes tejidos.<sup>5</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica se prescribe con intercambio plasmático diario (1.5 a 2 vollemias) hasta normalizar la actividad hemolítica (plaquetas y LDH normales). El intercambio plasmático permite remover los anticuerpos contra el ADAMTS13 o reemplazar la ADAMTS13 mutada por una ADAMTS13 normal. Cuando se inicia la plasmaféresis por un diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica, generalmente también se inician glucocorticoides porque la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (autoinmunitaria) es la más frecuente. En casos resistentes puede prescribirse rituximab y ciclofosfamida.<sup>17</sup>

Por lo general, se suspende la plasmaféresis luego de que el paciente ha tenido un conteo de plaquetas normal por 2 días. Sin embargo, pueden ocurrir exacerbaciones (disminución del conteo de plaquetas) cuando la plasmaféresis es suspendida y esto usualmente ocurre en la primera semana.<sup>5</sup>

Si no se cuenta con la terapia de intercambio plasmático de forma inmediata, puede ser útil la administración de plasma fresco congelado o concentrado de factor VIII.

### Pronóstico

La mortalidad es de incluso el 90% si no se inicia tratamiento oportuno y del 22% si se realiza el manejo adecuado.<sup>2</sup>

## Síndrome hemolítico urémico típico

### Definición

El síndrome hemolítico urémico típico fue descrito por primera vez en 1962 debido al reporte de varios casos de colitis hemorrágica en pacientes con previa alteración en la función

renal. La toxina Shiga es producida por *Shigella dysenteriae* y algunos serotipos de *Escherichia coli*, como la O157:H7 y O104:H4 (como la reciente epidemia en Alemania), entre otras.<sup>18</sup>

### Epidemiología

En Estados Unidos y Europa, el organismo responsable del síndrome hemolítico urémico típicamente es *E. coli*, como la O157:H7, O111 u O104:H4.<sup>19-22</sup> Las especies de *Shigella* pueden ser más comunes como fuente de toxina Shiga en Asia.<sup>5</sup> Es una enfermedad extremadamente rara que afecta usualmente a niños menores de 5 años con incidencia de 5 a 6 casos por cada 100,000 habitantes y con mortalidad cercana al 3%, la distribución es similar en uno y otro sexo y es una de las principales causas de lesión renal aguda en lactantes.<sup>23</sup> Los pacientes frecuentemente tienen antecedente de exposición a animales de granja, carne poco cocinada o agua contaminada; típicamente esto ocurre varios días antes del inicio de los síntomas.

En adultos es menos común y se asocia con brotes de disentería; sin embargo, su manifestación es más grave con tasa de mortalidad mayor que en los niños.<sup>24</sup>

### Fisiopatología

La infección inicia posterior al consumo de alimentos contaminados con *E. coli* productora de toxina Shiga; ésta se une a los enterocitos e induce diarrea y posteriormente es translocada a la circulación llegando al riñón donde inicia la expresión de sustancias protrombóticas e inflamatorias, como factor de Von Willebrand, P-selectina, además de citocinas que producen activación del complemento y que producen daño orgánico. La administración de algunos antibióticos favorece la liberación de toxina Shiga por *E. coli* y empeoran el cuadro clínico.<sup>25</sup>

### *Clinica*

Los pacientes manifiestan diarrea acuosa que progresa a disentería entre 2 y 12 días después de la exposición a la toxina. El dolor abdominal, las náuseas y el vómito son frecuentes y a medida que se alivian estos síntomas aparece la afectación renal, la anemia y la trombocitopenia.<sup>19</sup> Los pacientes pueden manifestar síntomas de la anemia, como palidez mucocutánea, ictericia, fatiga y síntomas asociados con el daño renal, como oliguria, edema y disnea. Los síntomas neurológicos pueden sobrevenir en el 20% de los niños y el 50% de los adultos e incluyen confusión, diplopía, disfagia, parálisis facial, coma, convulsiones y muerte.<sup>26</sup>

### *Diagnóstico*

Es clínico en un paciente con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, daño renal y episodio previo de diarrea. Es importante demostrar la existencia de *E. coli* productora de la toxina Shiga que puede aislarse en el coprocultivo, estudios de FilmArray gastrointestinal (PCR para *E. coli* enteropatógena) o por la demostración de la toxina en la materia fecal.<sup>27</sup>

### *Tratamiento*

El síndrome hemolítico urémico típico es tratado con terapia de soporte que incluye transfusiones sanguíneas, control de la hipertensión (preferiblemente con nifedipino o nicardipino), hidratación y corrección de trastornos hidroelectrolíticos y hemodiálisis cuando esté indicada.<sup>15</sup> Es incierto el beneficio del plasma y del tratamiento anticomplemento porque en la mayoría de casos los pacientes mejoran con terapia de soporte. Sin embargo, en los adultos con frecuencia es necesario utilizar estas medidas porque tienen cuadros más agresivos y resistentes al tratamiento.

El intercambio plasmático no tiene muy buen soporte en niños con síndrome hemolítico urémico típico y es muy controvertido en adultos. A pesar de la falta de evidencia, esta terapia puede considerarse cuando hay anomalías neurológicas severas.<sup>8</sup>

### *Pronóstico*

En una revisión sistemática y metanálisis realizados por Garg y su grupo de 49 estudios y 3476 pacientes, encontraron que la muerte o la insuficiencia renal en estadio terminal ocurrieron en el 12% de los pacientes 4 años después del síndrome hemolítico urémico asociado con diarrea y el 25% de los que sobrevivieron demostraron secuelas renales a largo plazo. La severidad de la enfermedad aguda, particularmente de los síntomas neurológicos y de la necesidad de diálisis, está estrechamente relacionada con un peor pronóstico a largo plazo.<sup>27</sup>

### **Microangiopatía trombótica mediada por complemento**

Anteriormente se le denominaba síndrome hemolítico urémico atípico.

### *Definición*

Es una microangiopatía trombótica primaria producida por la regulación defectuosa del complemento debido a una alteración genética que puede ser desencadenada por infecciones, trastornos autoinmunitarios, malignidad sistémica, embarazo, entre otros.<sup>2</sup> Se evita usar el término "síndrome hemolítico urémico atípico" para describir a la microangiopatía trombótica mediada por complemento porque originalmente fue descrito como un diagnóstico no específico para niños con síndrome hemolítico urémico sin diarrea. El término síndrome hemolítico urémico atípico no especifica un mecanismo o una terapia apropiada.<sup>5</sup>

La microangiopatía trombótica puede ser hereditaria por una mutación genética o puede ser adquirida por un autoanticuerpo que inhibe la actividad de las proteínas reguladoras.

### *Epidemiología*

Es un trastorno poco frecuente, con incidencia de 2 por un millón de personas al año. Afecta a individuos de todas las edades, pero principalmente a niños y adultos jóvenes. La incidencia de microangiopatía trombótica mediada por complemento en niños es de aproximadamente el 5% de todos los síndromes hemolíticos urémicos inicialmente clasificados como típicos. La mayoría se debe a mutaciones de los factores del complemento y los anticuerpos contra las proteínas del complemento se han implicado en la causa del 6 al 10% de los pacientes con microangiopatía trombótica mediada por complemento.<sup>28,29,30</sup>

### *Fisiopatología*

La cascada del complemento puede causar lisis de las células diana formando poros en la membrana celular. Cualquier célula puede ser una diana para el complemento, incluyendo microorganismos y células del huésped. La vía alterna protege a las células propias de un ataque inapropiado del complemento y la falla de los mecanismos de control normales para regular a la baja esta vía puede llevar a daño endotelial. Las proteínas reguladoras de la vía alterna del complemento incluyen factores solubles como el factor H, proteína de cofactor de membrana CD46, factor I, factor B, C3 y factores unidos a la membrana como la trombomodulina, entre otros.<sup>31,32</sup> La pérdida de función de estos factores reguladores causa una producción excesiva de C3b y C3 convertasa y aumenta la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-C9) con progresión a lesión endotelial, trombosis y daño de órgano blanco.<sup>25</sup>

Las células del riñón parecen ser especialmente sensibles a la activación del complemento, lo que puede explicar el predominio del daño renal agudo en la microangiopatía trombótica mediada por complemento.<sup>5</sup>

### *Clínica*

El inicio de la microangiopatía trombótica mediada por complemento es generalmente súbito. Puede haber una infección precedente (incluyendo enfermedad diarreica aguda) hasta en el 80% de los niños y 50% de los adultos. Los síntomas incluyen palidez, malestar general y poco apetito; el edema también puede estar presente. La hipertensión arterial y el daño renal son frecuentes y las manifestaciones extrarrenales pueden observarse hasta en el 20% de los pacientes e incluyen manifestaciones en el sistema nervioso central (hallazgo extrarrenal más común), eventos de isquemia cardiaca, hemorragia pulmonar, pancreatitis y sangrado gastrointestinal.<sup>32,33</sup>

La microangiopatía trombótica generalmente es precipitada por una causa infecciosa, inmunológica, traumática o medicamentosa en una persona que ya tenía predisposición genética, lo que ocurre en el 50% de los niños y en el 70% de los adultos.<sup>26,34</sup>

### *Diagnóstico*

Deben descartarse otras microangiopatías trombóticas primarias más frecuentes, como púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico típico antes de considerar a la microangiopatía trombótica por alteración en la regulación del complemento. Deben realizarse estudios de ADAMTS13, coprocultivo, hemocultivos, toxina Shiga, perfil inmunológico completo, búsqueda de enfermedades infecciosas frecuentes (VIH, hepatotropos y sífilis) y otros según la clínica. Las concentraciones bajas de C3

se encuentran hasta en el 30% de los casos, por lo que un valor normal no descarta la existencia de esta microangiopatía trombótica.<sup>35</sup>

Una vez que se prescribe el tratamiento de soporte y se estabiliza el paciente, es necesaria la realización de un estudio genético para establecer el pronóstico, proporcionar asesoría genética a la familia y hacer un plan de tratamiento a largo plazo. Se identifica mutación genética hasta en el 70% de los casos, pero esto no indica que el 30% restante no tenga la enfermedad (también tienen disregulación del complemento, pero no se identifica la mutación genética).

### Tratamiento

La terapia es de soporte con intercambio plasmático, antihipertensivos, transfusiones, diálisis y manejo de complicaciones mientras se establece el diagnóstico etiológico específico. Cuando se sospecha la microangiopatía trombótica mediada por complemento, la terapia anticomplemento (eculizumab) debe iniciarse tan pronto como sea posible (preferiblemente, en las primeras 24 a 48 horas).<sup>5</sup> El objetivo principal es limitar el daño renal irreversible.

Antes de iniciar el eculizumab (anticuerpo contra la fracción C5 del complemento), los pacientes deben recibir vacunación encapsulados (meningococo, *Haemophilus influenzae* tipo B y neumococo) y terapia antibiótica profiláctica durante dos semanas posterior al inicio del fármaco.<sup>5</sup>

El tratamiento con eculizumab en general es de por vida para pacientes con mutaciones en el factor H, factor I, C3 y factor B; sin embargo, la discontinuación del fármaco podría considerarse en pacientes con mutación MCP-CD46 o en quienes no se identificó alguna mutación después de 6 a 12 meses de terapia continua y posterior a tres meses de recuperación de la función renal.<sup>25</sup>

En los niños es razonable iniciar una terapia anti-complemento como primera línea de tratamiento si padecen anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal no asociada con diarrea sanguinolenta que sugiera un síndrome hemolítico urémico y sin otros diagnósticos alternativos.<sup>5</sup>

El eculizumab es removido por la plasmaféresis y diluido por la infusión de plasma. Por ello, si estas terapias son prescritas de manera concomitante, se requieren dosis adicionales de eculizumab siguiendo cada procedimiento de plasmaféresis.<sup>5</sup>

### Pronóstico

En la fase aguda de la enfermedad la mortalidad es de incluso el 30% y la mayoría de pacientes (más del 80%) requieren terapia de reemplazo renal. Sin tratamiento, el 70% de los pacientes a un año de seguimiento están muertos o en diálisis y si el paciente es trasplantado sin tratamiento tiene una recurrencia en el injerto renal hasta del 80%.<sup>36</sup>

## CONCLUSIONES

Las microangiopatías trombóticas requieren un diagnóstico y tratamiento oportunos para disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes que las padecen.

El diagnóstico de las microangiopatías trombóticas es clínico, pero requiere confirmación con algunas pruebas de laboratorio disponibles.

Ante la sospecha de púrpura trombocitopénica trombótica debe tomarse muestra sanguínea para medir la actividad de ADAMTS13 e iniciar tratamiento inmediato con intercambio plasmático.

El síndrome hemolítico urémico mediado por toxina Shiga es una causa rara de microangio-



patía trombótica en niños y su tratamiento es de soporte.

La microangiopatía trombótica mediada por complemento se sospecha cuando se han descartado la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome hemolítico urémico mediado por toxina Shiga y microangiopatías trombóticas secundarias. Su tratamiento incluye eculizumab.

## REFERENCIAS

1. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* [Internet] 2002; 347 (8): 589-600. DOI: 10.1056/NEJMra020528.
2. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* [Internet] 2014; 371 (7): 654-66. DOI: 10.1056/NEJMra1312353.
3. Tsai H-M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27 (3): 565-84. doi. 10.1016/j.hoc.2013.02.006.
4. George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology (Williston Park)* [Internet]. 2011; 25 (10): 908-14.
5. George JN, Nester CM. Approach to the patient with suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA). Uptodate 2019 23.
6. Nokes T, George JN, Vesely SK, Awab A. Pulmonary involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2014; 92 (2): 156-63. doi. 10.1111/ejh.12222.
7. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* [Internet] 2017; 4 (4): e157-64. doi. 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
8. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010; 116 (20): 4060-9. doi. 10.1182/blood-2010-07-271445.
9. Kremer-Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Prim* 2017; 3 (1): 17020. doi. 10.1038/nrdp.2017.20.
10. Reese JA, Muthurajah DS, Hovinga JAK, Vesely SK, et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: Comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (10): 1676-82. doi. 10.1002/pbc.24612.
11. Terrell DR, Vesely SK, Hovinga JAK, Lämmle B, et al. Different disparities of gender and race among the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndromes. *Am J Hematol* 2010; 85 (11): 844-7. doi. 10.1002/ajh.21833.
12. Zander CB, Cao W, Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor interactions. *Curr Opin Hematol* 2015; 22 (5): 452-9. doi. 10.1097/MOH.000000000000169.
13. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339 (22): 1578-84. doi. 10.1056/NEJM199811263392202.
14. Scully M, Blombery P. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med* 2014; 15. doi. 10.2147/JBM.S46458.
15. Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32 (3): 649-71. doi. 10.1016/j.emc.2014.04.008.
16. Griffin D, Al-Nouri ZL, Muthurajah D, Ross JR, et al. First symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: what are they and when do they occur? *Blood* 2010; 116 (21): 1427. <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.1427.1427>.
17. Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, et al. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999; 81 (1): 8-13.
18. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, et al. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1955;85 (38-39): 905-9.
19. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365 (9464): 1073-86. doi. 10.1016/S0140-6736(05)71144-2.
20. Witham PK, Yamashiro CT, Livak KJ, Batt CA. A PCR-based assay for the detection of *Escherichia coli* Shiga-like toxin genes in ground beef. *Appl Environ Microbiol* 1996; 62 (4): 1347-53. doi. 10.1128/AEM.62.4.1347-1353.1996.
21. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, Davis MA, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA* 1994; 272 (17): 1349-53.
22. Buchholz U, Bernard H, Werber D, Böhmer MM, et al. German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med* 2011; 365 (19): 1763-70. DOI: 10.1056/NEJMoa1106482.
23. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (4): 1035-50. doi. 10.1681/ASN.2004100861.
24. Karpac CA, Li X, Terrell DR, Kremer-Hovinga JA, et al. Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome: an

- adult and paediatric comparison. *Br J Haematol* 2008; 141 (5): 696-707. doi. 10.1111/j.1365-2141.2008.07116.x.
25. Manrique-Caballero CL, Peerapornratana S, Formeck C, Del Rio-Pertuz G, et al. Typical and atypical hemolytic uremic syndrome in the critically ill. *Crit Care Clin* 2020; 36 (2): 333-56. doi. 10.1016/j.ccc.2019.11.004.
  26. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017; 390 (10095): 681-96. doi. 10.1016/S0140-6736(17)30062-4.
  27. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *JAMA* 2003; 290 (10): 1360. doi. 10.1001/jama.290.10.1360.
  28. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; 148 (1): 37-47. doi. 10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x.
  29. Geerdink LM, Westra D, van Wijk JAE, Dorresteyn EM, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (8): 1283-91. doi. 10.1007/s00467-012-2131-y.
  30. Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl LB, Riedl M, et al. Complement factor H-related protein 1 deficiency and factor h antibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (3): 407-15. doi. 10.2215/CJN.01260212.
  31. Makou E, Herbert AP, Barlow PN. Functional anatomy of complement factor H. *Biochemistry* 2013; 52 (23): 3949-62. <https://doi.org/10.1021/bi4003452>.
  32. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (10): 1844-59. doi. 10.2215/CJN.02210310.
  33. Sellier-Leclerc A-L, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey M-A, Macher M-A, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (8): 2392-400. doi. 10.1681/ASN.2006080811.
  34. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91 (3): 539-51. doi. 10.1016/j.kint.2016.10.005.
  35. Cataland SR, Holers VM, Geyer S, Yang S, et al. Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP. *Blood* 2014; 123 (24): 3733-8. doi. 10.1182/blood-2013-12-547067.
  36. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2009; 361 (17): 1676-87. doi. 10.1056/NEJMra0902814.

## Prognostic clinical and serum biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma.

### Biomarcadores clínicos y séricos de pronóstico en linfoma difuso de células B grandes

Alejandro Aranda-Gutiérrez,<sup>1</sup> José A Hernández-Hernández,<sup>1</sup> Rosa del Carmen López-Sánchez,<sup>1</sup> Luis Villela<sup>2,3,4</sup>

#### Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is an aggressive malignancy with significant rates of relapse despite first-line treatment with anthracycline-based chemotherapy regimens and rituximab. Various indexes are available to estimate survival rates in patients with DLBCL. The most commonly employed are the International Prognostic Index (IPI), Revised-IPI (R-IPI), and National Comprehensive Cancer Network-IPI (NCCN-IPI). However, these indexes fail to recognize a subgroup of patients with very poor outcomes in the rituximab era. Modern technologies have allowed for the identification of molecular prognostic factors not contemplated in IPI, R-IPI, or NCCN-IPI that can identify patients with dismal outcomes. However, these technologies are usually expensive, technically challenging, and require further validation and standardization. Hence, while molecular prognostic factors become more readily available, it is important to consider other simpler and cheaper tools that can complement known prognostic indices. This review will focus on prognostic laboratory biomarkers obtained at diagnosis in patients with DLBCL treated with rituximab-containing regimens.

**KEYWORDS:** Diffuse large B-cell lymphoma; Prognosis; Biomarker.

#### Resumen

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es una neoplasia maligna agresiva con tasas significativas de recaída a pesar del tratamiento de primera línea con regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas y rituximab. Hay varios índices disponibles para estimar las tasas de supervivencia en pacientes con linfoma difuso de células B grandes. Los que se usan más comúnmente son el Índice de pronóstico internacional (IPI), el IPI revisado (R-IPI) y la Red nacional integral del cáncer-IPI (NCCN-IPI). Sin embargo, estos índices no reconocen un subgrupo de pacientes con resultados muy deficientes en la era del rituximab. Las tecnologías modernas han permitido la identificación de factores de pronóstico molecular no contemplados en IPI, R-IPI o NCCN-IPI que pueden identificar a pacientes con resultados desalentadores. Sin embargo, estas tecnologías suelen ser caras, técnicamente desafiantes y requieren mayor validación y estandarización. Por tanto, si bien los factores de pronóstico molecular se vuelven más fácilmente disponibles, es importante considerar otras herramientas más simples y económicas que puedan complementar los índices de pronóstico conocidos. Esta revisión se centrará en los biomarcadores de laboratorio de pronóstico obtenidos en el momento del diagnóstico en pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con regímenes que contienen rituximab.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma difuso de células B grandes; pronóstico; biomarcador.

<sup>1</sup> Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, Nuevo León, Mexico.

<sup>2</sup> Universidad del Valle de México, Escuela de Ciencias de la Salud, Campus Hermosillo, Sonora, México.

<sup>3</sup> Centro Médico Dr. Ignacio Chávez, ISSSTESON, Hematology and Blood Bank Service, Hermosillo, Sonora, México.

<sup>4</sup> Hospital Fernando Ocaranza, ISSSTE, Hermosillo, Sonora, México.

**Received:** January 2021

**Accepted:** March 2021

#### Correspondence

Luis Villela  
luisvillela@yahoo.com

**This article must be quoted:** Aranda-Gutiérrez A, Hernández-Hernández JA, López-Sánchez RC, Villela L. Prognostic clinical and serum biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Mex. 2021; 22 (1): 30-43.  
[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i1.5380](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.5380)

## BACKGROUND

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common histological subtype of non-Hodgkin lymphoma (NHL), accounting for 30-58% of cases in different regions of the world.<sup>1</sup> Despite its clinical aggressiveness, long-term survival is possible following treatment with anthracycline-based chemotherapy regimens and the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. However, approximately 40% of patients treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) will have refractory disease or relapse.<sup>2</sup>

Various methods exist to predict survival outcomes in patients with DLBCL. The most commonly employed prognostic tools are the International Prognostic Index (IPI), Revised-IPI (R-IPI), and National Comprehensive Cancer Network-IPI (NCCN-IPI), which are scored using five parameters: age, lactate dehydrogenase (LDH), Ann Arbor stage, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, and extranodal involvement.<sup>3</sup> Although these indexes have proven their value in different clinical contexts, they fail to recognize a subgroup of patients with very poor outcomes (long-term overall survival [OS] < 50%) in the rituximab era.<sup>4</sup>

The use of next-generation sequencing and comprehensive genomic analysis technologies has allowed for the identification of molecular prognostic factors not contemplated in IPI, R-IPI, or NCCN-IPI.<sup>5</sup> The integration of these molecular factors into known prognostic indices could better characterize a high-risk group for which more aggressive and targeted treatment strategies are necessary.<sup>4</sup> However, these technologies are usually expensive, technically challenging, and require further validation and standardization. Hence, while molecular prognostic factors become more readily available, it is important to consider other simpler tools that can comple-

ment known prognostic indices in the rituximab era and that can be employed across academic and community centers, especially those found in resource-constrained settings.

This review will focus on prognostic laboratory biomarkers obtained at diagnosis in patients with DLBCL treated with rituximab-containing regimens. Studies performed on specific subtypes of lymphoma such as primary DLBCL of the central nervous system are not contemplated. A synthesis of the most relevant prognostic models based on laboratory biomarkers is presented in **Table 1**.

## HEMOGLOBIN

Anemia is a frequent finding in patients with DLBCL. Several factors contribute to this, including inadequate erythropoietin synthesis, excessive interleukin 6 production, and poor utilization of apparently adequate iron stores.<sup>6</sup> In general, it appears that hemoglobin (Hb) levels below the population mean are associated with an inferior 5-year OS and event-free survival (EFS), even when found in the non-anemic range.<sup>7</sup>

The prognostic significance of Hb on patients with DLBCL has also been explored in combination with other laboratory parameters. For example, Candelaria et al. reported that ECOG performance status > 2, elevated  $\beta_2$ -microglobulin (B2M), bulky disease, and Hb < 10.0 g/dL were all independent prognostic factors for OS in patients > 65 years.<sup>8</sup> Using these four parameters, they constructed a prognostic score, which successfully identified three groups with significantly different OS rates. In another study, Nakayama et al. computed the Hb-platelet (HP) index by assigning 1 point to Hb < 12.0 g/dL and another to platelet (PLT) count <  $135 \times 10^9/L$ .<sup>9</sup> Patients with higher HP scores had a significantly inferior 3-year OS than patients with lower HP scores. Notably,

**Table 1.** Prognostic models in DLBCL that incorporate laboratory biomarkers not contemplated in IPI, R-IPI, or NCCN-IPI (continued on next page)

Prognostic model	Scoring	Interpretation	Outcome	Reference
Score to predict survival in +65-year patients with DLBCL	ECOG performance status 1 = 1 point 2 = 2 points 3 = 3 points	Low risk (< 5)	1-year OS: 87.9% 5-year OS: 80.1%	Candelaria et al. <sup>8</sup>
	B2M Normal = 1 point Elevated = 2 points	Intermediate risk (6)	1-year OS: 62.7% 5-year OS: 55.5%	
	Bulky disease No = 1 point Yes = 2 points Hb >10.0 g/dL = 1 point <10.0 g/dL = 2 points	High risk (> 6)	1-year OS: 38.6% 5-year OS: 19.8%	
HP index	Hb < 12.0 g/dL = 1 point PLT count < 135 x 10 <sup>9</sup> /L = 1 point	Low (0)	3-year OS: 79.0%	Nakayama et al. <sup>9</sup>
		Intermediate (1)	3-year OS: 52.0%	
		High (2)	3-year OS: 30.0%	
Stratification by CBC	LMR < 1.6 = 1 point Hb < 10.0 g/dL = 1 point PLT count < 150 x 10 <sup>9</sup> /L = 1 point	CBC Group 1 (0)	5-year OS: 78.2%	Shimono et al. <sup>3</sup>
		CBC Group 2 (1-2)	5-year OS: 60.9%	
		CBC Group 3 (3)	5-year OS: 10.1%	
PA score	PLT count ≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /L and SA ≥ 3.5 g/dL  PLT count < 100 x 10 <sup>9</sup> /L and SA ≥ 3.5 g/dL OR PLT count ≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /L and SA < 3.5 g/dL  PLT count < 100 x 10 <sup>9</sup> /L and SA < 3.5 g/dL	Low	5-year OS: 81.5% 5-year EFS: 65.1%	Ochi et al. <sup>11</sup>
		Intermediate	5-year OS: 48.6% 5-year EFS: 36.3%	
		High	5-year OS: 20.2% 5-year EFS: 11.3%	
PLR and B2M with IPI or aalIPI	PLR < 170 and Normal B2M levels and IPI < 2 or aalIPI = 0  -  PLR ≥ 170 and High B2M levels and IPI ≥ 4 or aalIPI = 3	Low risk	5-year OS: 86.4% 5-year PFS: 81.4%	Zhao et al. <sup>12</sup>
		Intermediate risk	5-year OS: 54.1% 5-year PFS: 47.0%	
		High risk	5-year OS: 21.1% 5-year PFS: 21.1%	
AMC/ALC PS	AMC < 0.63 x 10 <sup>9</sup> /L and ALC > 1 x 10 <sup>9</sup> /L  AMC ≥ 0.63 x 10 <sup>9</sup> /L or ALC ≤ 1 x 10 <sup>9</sup> /L  AMC ≥ 0.63 x 10 <sup>9</sup> /L and ALC ≤ 1 x 10 <sup>9</sup> /L	Low risk	5-year OS: N/A 5-year PFS: 83.0%	Wilcox et al. <sup>13</sup>
		Intermediate risk	5-year OS: N/A 5-year PFS: 59.0%	
		High risk	5-year OS: 32.0% 5-year PFS: 30.0%	



**Table 1.** Prognostic models in DLBCL that incorporate laboratory biomarkers not contemplated in IPI, R-IPI, or NCCN-IPI (continued on next page)

Prognostic model	Scoring	Interpretation	Outcome	Reference
ALC/R-IPI	R-IPI very good or good and ALC $\geq 0.84 \times 10^9/L$	Low risk	22-month OS: 92.0% 22-month EFS: 90.0% 22-month PFS: 95.0%	Cox et al. <sup>23</sup>
	R-IPI poor or ALC $< 0.84 \times 10^9/L$	Intermediate risk	22-month OS: 81.0% 22-month EFS: 45.0% 22-month PFS: 58.0%	
	R-IPI poor and ALC $< 0.84 \times 10^9/L$	High risk	22-month OS: 56.0% 22-month EFS: 17.0% 22-month PFS: 33.0%	
Modified three-factor prognostic model	ECOG performance status $> 1 = 1$ point Ann Arbor stage III or IV = 1 point ALC $< 1 \times 10^9/L = 1$ point	Score 0	3-year OS: 94.8% 3-year PFS: 78.4%	Huang et al. <sup>25</sup>
		Score 1	3-year OS: 79.2% 3-year PFS: 59.6%	
		Score 2	3-year OS: 40.3% 3-year PFS: 33.7%	
		Score 3	3-year OS: 18.4% 3-year PFS: 10.0%	
Prognostic model based on ANC, AMC, B2M, ECOG performance status, and number of extranodal disease sites	B2M $> 1-1.5 \times \text{normal} = 1$ point $> 1.5-2 \times \text{normal} = 2$ points $> 2 \times \text{normal} = 3$ points ANC $> 1 \times \text{normal} = 1$ point AMC $> 1 \times \text{normal} = 1$ point ECOG performance status $> 1 = 1$ point Extranodal involvement $> 1$ site = 1 point	Low1 risk (0)	5-year OS: 98.0% 5-year PFS: 95.0% 10-year OS: 98.0% 10-year PFS: 90.0%	Chen et al. <sup>28</sup>
		Low2 risk (1)	5-year OS: 92.0% 5-year PFS: 86.0% 10-year OS: 85.0% 10-year PFS: 74.0%	
		Intermediate risk (2)	5-year OS: 82.0% 5-year PFS: 68.0% 10-year OS: 66.0% 10-year PFS: 57.0%	
		High1 risk (3-5)	5-year OS: 66.0% 5-year PFS: 56.0% 10-year OS: 47.0% 10-year PFS: 38.0%	
		High2 risk (6-7)	5-year OS: 21.0% 5-year PFS: 18.0% 10-year OS: 8.0% 10-year PFS: 7.0%	

**Table 1.** Prognostic models in DLBCL that incorporate laboratory biomarkers not contemplated in IPI, R-IPI, or NCCN-IPI (continued on next page)

Prognostic model	Scoring	Interpretation	Outcome	Reference
DLBCL-IPI	Age (70 years) ECOG performance status SA LDH Stage	Low (0-1)	5-year OS: 87.0%	Gang et al. <sup>36</sup>
		Low-intermediate (2)	5-year OS: 69.0%	
		High-intermediate (3)	5-year OS: 53.0%	
		High (4-5)	5-year OS: 37.0%	
NCCN-IPI with SA	NCCN-IPI 5 parameters with a maximum of 8 points SA < 3.5 g/dL = 2 points	Low risk (0-2)	3-year OS: 97.8% 5-year OS: 93.5%	Melchardt et al. <sup>37</sup>
		Intermediate-low risk (3)	3-year OS: 82.7% 5-year OS: 78.0%	
		Intermediate-high risk (4-7)	3-year OS: 65.9% 5-year OS: 55.7%	
		High risk (8-10)	3-year OS: 44.2% 5-year OS: 36.8%	
KPI	LDH 1-3 = 1 point ≥ 3 = 2 points ECOG performance status ≥ 2 = 1 point SA < 3.5 g/dL = 1 point Extranodal involvement Bone marrow, skin and/or lung/pleura = 1 point	Low risk (0)	3-year OS: 96.4% 3-year PFS: 84.4%	Kobayashi et al. <sup>38</sup>
		Low-intermediate risk (1-2)	3-year OS: 84.7% 3-year PFS: 70.2%	
		High-intermediate risk (3)	3-year OS: 63.8% 3-year PFS: 53.4%	
		High risk (4-5)	3-year OS: 33.3% 3-year PFS: 24.1%	
ACA index	Age > 75 years = 1 point SA < 3.7 g/dL = 1 point CCI score ≥ 3 = 1 point	Excellent (0)	3-year OS: 86.0%	Miura et al. <sup>39</sup>
		Good (1)	3-year OS: 72.0%	
		Moderate (2)	3-year OS: 51.0%	
		Poor (3)	3-year OS: 0%	
IACA index	IADL score 6-7 = 1 point ≤ 5 = 2 points ACA index Good = 1 point Moderate to poor = 2 points	Low risk (0)	2-year OS: 96.0% 2-year PFS: 80.6%	Liu et al. <sup>40</sup>
		Intermediate risk (1-2)	2-year OS: 70.1% 2-year PFS: 46.4%	
		High risk (3-4)	2-year OS: 24.1% 2-year PFS: 16.7%	
PNI	PNI was calculated as 10 x serum levels of albumin (g/dL) + 0.005 x ALC (/mm <sup>3</sup> )	< 40	Median OS: 15.6 months Median PFS: 11.2 months	Go et al. <sup>43</sup>
		≥ 40	Median OS: not reached Median PFS: not reached	

**Table 1.** Prognostic models in DLBCL that incorporate laboratory biomarkers not contemplated in IPI, R-IPI, or NCCN-IPI (continued on next page)

Prognostic model	Scoring	Interpretation	Outcome	Reference
CONUT	<i>SA (g/dL)</i> 3.00-3.49 = 2 points 2.50-2.59 = 4 points < 2.50 = 6 points <i>Total lymphocyte counts (/μL)</i> 1200-1599 = 1 point 800-1199 = 2 points < 800 = 3 points <i>Serum total cholesterol (mg/dL)</i> 140-179 = 1 point 100-139 = 2 points < 100 = 3 points	Low CONUT score (≤ 3)	5-year OS: 83.2% 5-year PFS: 73.1%	Nagata et al. <sup>44</sup>
		High CONUT score (≥ 4)	5-year OS: 49.0% 5-year PFS: 46.1%	
GELTAMO-IPI	<i>Age</i> ≥ 65 to ≤ 79 = 1 point > 80 = 2 points <i>Ann Arbor stage</i> III-IV = 1 point <i>LDH, normalized</i> > 1 = 1 point <i>ECOG performance status</i> 2 = 1 point 3-4 = 2 points <i>B2M, normalized</i> > 1 = 1 point	Low risk (0)	5-year OS: 93.0%	Montalbán et al. <sup>46</sup>
		Low-intermediate risk (1-3)	5-year OS: 79.0%	
		High-intermediate risk (4)	5-year OS: 66.0%	
		High risk (≥5)	5-year OS: 39.0%	
B2M with age, LDH, ECOG performance status, and Ann Arbor stage	<i>Age</i> > 60 = 1 point <i>LDH ratio</i> > 1 = 1 point <i>ECOG performance status</i> ≥ 2 = 1 point <i>Ann Arbor stage</i> 3 or 4 = 1 point <i>B2M ratio</i> > 2.5 = 1 point	Low (0)	5-year OS: 95.2% 5-year PFS: 93.3%	Kang et al. <sup>48</sup>
		Low-intermediate (1)	5-year OS: 86.4% 5-year PFS: 88.7%	
		High-intermediate (2-3)	5-year OS: 69.2% 5-year PFS: 71.0%	
		High (4-5)	5-year OS: 47.8% 5-year PFS: 64.8%	
B2M with age, ECOG performance status, and Ann Arbor stage	<i>Age</i> > 60 = 1 point <i>ECOG performance status</i> ≥ 1 = 1 point <i>Ann Arbor stage</i> 3 or 4 = 1 point <i>B2M</i> ≥ 3.2 mg/L = 1 point	Low (0)	3-year OS: 100.0% 3-year PFS: 92.0%	Kanemasa et al. <sup>49</sup>
		Low-intermediate (1-2)	3-year OS: 87.0% 3-year PFS: 77.3	
		High-intermediate (3)	3-year OS: 57.2% 3-year PFS: 47.6%	
		High (4)	3-year OS: 23.4% 3-year PFS: 24.4%	

**Table 1.** Prognostic models in DLBCL that incorporate laboratory biomarkers not contemplated in IPI, R-IPI, or NCCN-IPI (continued)

Prognostic model	Scoring	Interpretation	Outcome	Reference
Lipo-PI	<i>NCCN-IPI</i> 5 parameters with a maximum of 8 points <i>Cholesterol levels</i> HDL-C < 1.03 mmol/L or LDL-C < 2.60 mmol/L = 1 point HDL-C < 1.03 mmol/L and LDL-C < 2.60 mmol/L = 2 points	Low risk (0-2)	3-year OS: 98.0% 3-year PFS: 91.3% 5-year OS: 96.9% 5-year PFS: 88.6%	Gao et al. <sup>50</sup>
		Low-intermediate risk (3-4)	3-year OS: 82.8% 3-year PFS: 72.4% 5-year OS: 79.6% 5-year PFS: 65.0%	
		High-intermediate risk (5-6)	3-year OS: 50.0% 3-year PFS: 35.1% 5-year OS: 45.0% 5-year PFS: 29.5%	
		High risk (≥ 7)	3-year OS: 34.3% 3-year PFS: 20.0% 5-year OS: 22.5% 5-year PFS: 10.0%	
ICPS	SA < 4.15 g/dL = 1 point LMR ≤ 2.7 = 1 point CRP > 8.6 mg/L = 1 point	ICPS 0 (0)	3-year OS: 95.6% 3-year PFS: 84.8%	Sun et al. <sup>56</sup>
		ICPS 1 (1)	3-year OS: 88.2% 3-year PFS: 84.8%	
		ICPS 2 (2)	3-year OS: 76.0% 3-year PFS: 71.6%	
		ICPS 3 (3)	3-year OS: 62.2% 3-year PFS: 54.5%	
GPS	CRP ≤ 10 mg/L and SA ≥ 3.5 g/dL CRP > 10 mg/L or SA < 3.5 g/dL CRP > 10 mg/L and SA < 3.5 g/dL	GPS-0	5-year OS: 90.8% 5-year PFS: 86.2%	Li et al. <sup>57</sup>
		GPS-1	5-year OS: 76.6% 5-year PFS: 66.0%	
		GPS-2	5-year OS: 38.5% 5-year PFS: 15.4%	

aalPI: age-adjusted IPI; ACA: age, comorbidities and albumin; ALC: absolute lymphocyte count; AMC: absolute monocyte count; ANC: absolute neutrophil count; B2M:  $\beta_2$ -microglobulin; CBC: complete blood count; CCI: Charlson Comorbidity Index; CONUT: controlling nutritional status; CRP: C-reactive protein; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EFS: event-free survival; GELTAMO: Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea; GPS: Glasgow Prognostic Score; Hb: hemoglobin; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; HP: Hb-platelet; IACA: IADL ACA; IADL: instrumental activities of daily living; ICPS: inflammation-based cumulative prognostic score; IPI: International Prognostic Index; KPI: Kyoto Prognostic Index; LDH: lactate dehydrogenase; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; Lipo-PI: lipoprotein prognostic index; LMR: lymphocyte-to-monocyte ratio; NCCN-IPI: National Comprehensive Cancer Network-IPI; OS: overall survival; PA: PLT-albumin; PFS: progression-free survival; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; PLT: platelet; PNI: prognostic nutritional index; PS: prognostic score; R-IPI: Revised-IPI; SA: serum albumin.

the HP index was independent of the IPI, but not of clinical stage. Shimono et al. similarly established a prognostic model by using cutoff values of  $< 1.6$ ,  $< 10.0$  g/dL, and  $< 150 \times 10^9/L$  for lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), Hb, and PLT count, respectively, to stratify patients into three different risk groups.<sup>3</sup> Those in complete blood count (CBC) Group 1 (none of the factors present) had a 5-year OS rate of 78.2%, which was significantly superior to the 5-year OS rate of 10.1% seen in CBC Group 3 (all factors present).

### PLATELETS

Thrombocytopenia is common in patients with DLBCL. Various factors can contribute to this, including bone marrow infiltration, infection, splenic sequestration, myelodysplasia, and immune-mediated PLT destruction.<sup>10</sup> Chen et al. reported that thrombocytopenia was an independent adverse prognostic factor for OS and progression-free survival (PFS).<sup>10</sup> Ochi et al. also explored the prognostic value of a low PLT count, identifying both a PLT count  $< 100 \times 10^9/L$  and serum albumin (SA)  $< 3.5$  g/dL as predictors of a poor OS, independently of the NCCN-IPI.<sup>11</sup> Utilizing both parameters, they constructed the PLT-albumin score, which identified three groups with significantly different 5-year OS and EFS rates. Notably, Zhao et al. found no statistically significant association between the PLT count and OS or PFS in a multivariate analysis.<sup>12</sup> Nevertheless, they reported that patients with a platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)  $\geq 170$  experienced a significantly decreased OS and PFS compared with those with PLR  $< 170$ . Based on this, they formulated a novel prognostic model combining PLR with B2M and IPI or age-adjusted IPI. The score divided patients into three groups, with 5-year OS rates significantly differing between them.

### WHITE BLOOD CELLS

Given the roles of the systemic inflammatory response and host immunity in lymphoma biology, several immune-related biomarkers can serve as prognostic tools in DLBCL. The most notable examples are the absolute lymphocyte count (ALC) and absolute monocyte count (AMC), which have been associated with worse outcomes when decreased and increased, respectively.<sup>13,14</sup> Nevertheless, similar to IPI, AMC and ALC as single variables are unable to identify truly high-risk patients.<sup>13</sup> Hence, ALC and AMC have been combined with one another to potentiate their prognostic value. For example, Wilcox et al. explored the AMC/ALC prognostic score (PS), which allowed them to stratify patients into three risk categories.<sup>13</sup> Those in the highest-risk category had an especially poor OS and PFS when compared with the other two groups. Others have also studied the AMC/ALC PS and related scores, with similar results.<sup>14-18</sup> The ALC/AMC ratio, also known as the LMR, is another combination of ALC and AMC that has demonstrated prognostic significance in DLBCL. Several meta-analyses regarding the prognostic utility of LMR on patients with DLBCL are available in the literature, with three supporting that a low LMR is associated with worse survival outcomes.<sup>19,20,21</sup>

ALC and AMC have also been combined with other parameters to create prognostic scores. For instance, Cox et al. combined ALC with IPI to develop a dichotomous score known as the ALC/IPI, which proved to be highly significant for EFS and PFS, but not OS.<sup>22</sup> They subsequently built a new trichotomous score known as ALC/R-IPI, which proved highly significant for EFS, PFS, and OS.<sup>23</sup> Bari et al. validated the ALC/R-IPI score and determined that it could be used to design clinical trials.<sup>24</sup> However, they did highlight that the ALC/R-IPI score had difficulty recognizing a high percentage of poor prognosis patients. Huang

et al. also reported that the ALC/R-IPI score was useful for discriminating between risk groups.<sup>25</sup> However, in their analysis, the ALC/R-IPI score was slightly inferior to a modified 3-factor model that incorporated ECOG performance status, Ann Arbor stage, and ALC. Another model combining ALC with IPI was reported by Maurer et al.<sup>26</sup> This model, known as IPI24, estimated the probability of failing to achieve EFS at 24 months. In their study, the IPI24 model had a superior discriminatory ability compared to IPI and NCCN-IPI. ALC has also been combined with LDH to create the LDH to ALC ratio (LAR). Keane et al. reported that a high LAR was associated with an inferior 5-year OS and PFS, independently of cell of origin and IPI.<sup>27</sup>

Neutrophils have also been studied as prognostic factors in DLBCL. For instance, Chen et al. reported that an elevated absolute neutrophil count (ANC) was associated with a worse OS.<sup>28</sup> They combined the ANC with AMC, B2M, ECOG performance status, and extranodal involvement to develop a new prognostic model, which divided patients into five risk groups with significantly different 5-year and 10-year OS and PFS rates. In another study, Porrata et al. reported that patients with a neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) < 3.50 had a superior OS and PFS compared with those  $\geq 3.50$ .<sup>29</sup> Similarly, Troppan et al. found a significant association between a high derived NLR (calculated by dividing the neutrophil count by the subtraction of the neutrophil count from the leukocyte count) and a worse OS and disease-free survival (DFS).<sup>30</sup>

Beltrán and Vilella et al. validated the prognostic value of the NLR in two cohorts of Latin American patients with DLBCL. In both cohorts (learning and validation), patients with  $NLR \geq 4.0$  had lower odds of achieving a complete response with immunochemotherapy and had significantly worse 5-year OS rates than patients with  $NLR < 4.0$ .<sup>31</sup> Most recently, Go et al. reported that

the five components of the NCCN-IPI and the NLR were independent prognostic factors for OS and PFS (except for extranodal disease in PFS).<sup>32</sup> Based on this, they constructed nomograms using NLR to improve the prognostic value of NCCN-IPI. The nomograms showed a good discriminating ability for OS and PFS. Of note, this model had a higher c-index than a similar model based on NLR and IPI reported by Keam et al., suggesting that the combination of NLR with NCCN-IPI has a superior prognostic value than its combination with IPI.<sup>32,33</sup>

## SERUM ALBUMIN

SA has been extensively studied as a prognostic biomarker in DLBCL. For example, in a study of patients  $\geq 80$  years receiving R-miniCHOP,  $SA \leq 3.5$  g/dL was the only parameter associated with an adverse OS in a multivariate analysis.<sup>34</sup> Similarly, a study by Dalia et al. found that  $SA < 3.7$  g/dL was associated with worse outcomes after controlling for R-IPI and initial lymphocyte count.<sup>35</sup> The relationship between low SA and adverse survival outcomes could be explained by the former's association with poor nutritional status, cytokine secretion, advanced disease stage, and comorbid status.<sup>34,35,36</sup>

SA has also been combined with other factors to improve its prognostic value. For instance, Gang et al. proposed two new modified models that incorporated  $SA < 4.0$  g/dL as an adverse prognostic factor.<sup>36</sup> The first was the DLBCL prognostic index (DLBCL-PI), which incorporated age (70 years), performance status, SA, LDH, and stage. The second one was the age-adjusted DLBCL-IPI for patients  $\leq 70$  years, which incorporated performance status, SA, LDH, and extranodal involvement. Both models identified four risk groups with significantly different 5-year OS rates. Similarly, Melchardt et al. combined SA with NCCN-IPI to create a new prognostic score.<sup>37</sup> Using this score, four distinct groups



with significantly different 3-year and 5-year OS rates were identified. Notably, this modified NCCN-IPI score including SA was superior to the conventional NCCN-IPI.

Kobayashi et al. evaluated various potential prognostic variables, including elevated serum C-reactive protein (CRP) and hypoalbuminemia.<sup>38</sup> Although both were significant in a univariate analysis, only SA retained its prognostic impact on OS in a multivariate analysis. A new prognostic index called the Kyoto Prognostic Index incorporating SA, LDH, ECOG performance status, and extranodal involvement allowed them to classify patients into four distinct risk groups with significantly different 3-year OS and PFS rates. Similarly, Miura et al. reported that in patients with DLBCL  $\geq 65$  years, the following were independently associated with worse survival outcomes: age  $> 75$  years, SA  $< 3.7$  g/dL, and Charlson Comorbidity Index score  $\geq 3$ .<sup>39</sup> Based on these findings, a new index comprising these three factors, known as the Age, Comorbidities, and Albumin (ACA) index, was established. The ACA index was able to discriminate 3-year OS, tolerability to cytotoxic drugs, adherence to treatment, febrile neutropenia, and treatment-related deaths. Liu et al. combined the ACA index with the instrumental activities of daily living (IADL) scale to create the IADL ACA index, creating a three-category system that could effectively discriminate response and OS and PFS rates.<sup>40</sup>

Kim et al. evaluated the prognostic implications of the SA to globulin ratio (AGR).<sup>41</sup> The low AGR group ( $< 1.22$ ) had significantly worse complete response and OS and PFS rates than the high AGR group ( $\geq 1.22$ ), as well as an increase in treatment-related mortality. Yue et al. reported similar results with an AGR cutoff of 1.3.<sup>42</sup>

The prognostic value of SA in DLBCL has also been studied in the context of nutritional status. For example, Go et al. explored the effect of

the prognostic nutritional index (PNI), which is calculated using SA and ALC.<sup>43</sup> Patients in the low-PNI group had diminished complete response rates, increased treatment-related toxicity, and more frequent treatment discontinuation rates. Furthermore, the OS was shorter in the low-PNI group than in the high-PNI group. Similarly, Nagata et al. tested the prognostic role of the controlling nutritional status (CONUT) score on patients with DLBCL.<sup>44</sup> This score, calculated using SA, total cholesterol, and lymphocyte counts, was able to statistically stratify 5-year OS and PFS rates. Namely, patients with high CONUT scores had a worse OS and PFS than those with low CONUT scores.

### $\beta_2$ -MICROGLOBULIN

Elevated B2M (seen in approximately 40% of patients with DLBCL) is a known predictor of worse outcomes.<sup>45</sup> Montalbán et al. developed the Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea (GELTAMO)-IPI score by combining NCCN-IPI parameters and B2M.<sup>46</sup> The GELTAMO-IPI score distinguished four risk groups with significantly different 5-year OS rates and was able to more accurately discriminate the high-risk group than NCCN-IPI. The effectiveness of GELTAMO-IPI was then compared by Hong et al. with IPI and NCCN-IPI.<sup>47</sup> The estimated 5-year OS of patients classified as high risk was 45.7% using IPI, 31.4% using NCCN-IPI, and 21.9% using GELTAMO-IPI. This indicates that both NCCN- and GELTAMO-IPI are superior to IPI in predicting poor prognosis, with a slight advantage when using GELTAMO-IPI.

Kang et al. developed a new prognostic model by integrating age, LDH, ECOG performance status, Ann Arbor stage, and B2M.<sup>48</sup> This model identified 4 risk groups with significantly different 5-years OS and PFS rates and showed better discriminative power than the classic IPI. Similarly, Kanemasa et al. created a prognostic

model incorporating age, ECOG performance status, Ann Arbor stage, and B2M, which showed better risk discrimination than NCCN-IPI.<sup>49</sup>

### SERUM LIPIDS

Gao et al. explored the prognostic significance of serum lipid levels on patients with DLBCL.<sup>50</sup> Their results showed that low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) together with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was an independent prognostic factor for PFS and OS. Based on this, they postulated the lipoprotein prognostic index (Lipo-PI), which combined NCCN-IPI and the cholesterol status of synchronously low HDL-C and LDL-C. In their analysis, Lipo-PI was superior to NCCN-IPI in predicting 3-year and 5-year OS and PFS.

### SERUM ASPARTIC TRANSAMINASE

Lu et al. studied the prognostic effect of baseline aspartic transaminase (AST) on patients with DLBCL.<sup>51</sup> AST levels of 33.3 U/L were considered as the optimal threshold value for predicting prognosis. Those with a higher AST level had more aggressive clinicopathological features and a shorter 2-year OS than those with lower levels.

### VITAMIN D

Drake et al. tested the prognostic effect of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] on patients with DLBCL and other NHLs.<sup>52</sup> After adjusting for known prognostic factors, patients with DLBCL and 25(OH)D insufficiency had an inferior OS and EFS. Moreover, in patients with higher levels of 1,25-hydroxycholecalciferol, there was an improved OS and EFS.

Bittenbring et al. explored the impact of vitamin D deficiency (VDD) on the outcome of elderly patients with DLBCL.<sup>53</sup> Patients with VDD ( $\leq 8$  ng/mL) had significantly decreased 3-year OS and

EFS rates compared with patients with vitamin D  $> 8$  ng/mL. Moreover, rituximab-mediated cellular cytotoxicity increased significantly in those with VDD after substitution and normalization of their vitamin D levels.

Hohaus et al. prospectively assessed 25(OH)D in a cohort of patients with aggressive B-cell lymphoma (most of which had DLBCL).<sup>54</sup> 25(OH)D levels below 20 ng/mL and IPI were independently associated with a worse EFS. Furthermore, those with normalized levels of 25(OH)D after supplementation had a superior EFS than those with persistently deficient/insufficient 25(OH)D levels.

### C-REACTIVE PROTEIN

Elevated CRP levels have also been associated with worse DFS and OS in patients with DLBCL.<sup>55</sup> Sun et al. evaluated the prognostic significance of six systemic inflammatory parameters: CRP, SA, LMR, NLR, PLR, and fibrinogen. In a multivariate analysis, CRP, SA, and LMR were independent prognostic factors for OS. They constructed a new prognostic model utilizing these three parameters, known as the inflammation-based cumulative prognostic score (ICPS). An advanced multivariate analysis confirmed that the ICPS model served as a prognostic factor independent of IPI for both 3-year PFS and OS.<sup>56</sup>

Li et al. explored the prognostic value of the Glasgow Prognostic Score (GPS), which combines serum CRP and SA.<sup>57</sup> Those with higher GPS had a worse OS and PFS. Hao et al. determined that amongst several inflammation-based prognostic scores such as GPS, NLR, and PNI, GPS was the most powerful predictor for survival in patients with DLBCL.<sup>58</sup>

### CONCLUSIONS

Currently, the use of molecular-based prognostic tools in DLBCL is limited by elevated costs, tech-

nological obstacles, and insufficient validation and standardization. Therefore, until they become widely available, it is necessary to consider other simpler yet effective prognostic tools to predict poor survival outcomes in the rituximab era. Fortunately, many of these prognostic tools can be easily obtained from CBC and other routine laboratory tests. These laboratory biomarkers can be used independently and combined with one another to develop prognostic models that yield important data that is not always provided by the IPI, R-IPI, or NCCN-IPI.

## REFERENCES

1. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; Suppl 5: v116-25. doi. 10.1093/annonc/mdv304.
2. Jamil MO, Mehta A. Diffuse large B-cell lymphoma: Prognostic markers and their impact on therapy. *Expert Rev Hematol* 2016. doi. 10.1586/17474086.2016.1146584.
3. Shimono J, Takahashi S, Takemura R, Kakinoki Y. Useful prognostic tools based on complete blood cell counts in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Lab Hematol* 2019. doi. 10.1111/ijlh.13106.
4. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: A comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood* 2020; 135 (23): 2041-2048. doi. 10.1182/BLOOD.2019002729.
5. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94 (5): 604-616. doi. 10.1002/ajh.25460.
6. Tisi MC, Bozzoli V, Giachelia M, Massini G, et al. Anemia in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: The role of interleukin-6, hepcidin and erythropoietin. *Leuk Lymphoma* 2014; 55. doi. 10.3109/10428194.2013.802314.
7. Clausen MR, Maurer MJ, Ulrichsen SP, Larsen TS, et al. Pretreatment hemoglobin adds prognostic information to the nccn-ipi in patients with diffuse large b-cell lymphoma treated with anthracycline-containing chemotherapy. *Clin Epidemiol* 2019; 11: 987-996. doi. 10.2147/CLEP.S219595.
8. Candelaria M, Reynoso-Noverón N, Ponce M, Castillo-Llanos R, et al. A prognostic score for survival in patients older than 65 years with diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Investig Clin* 2018; 70 (1): 46-52. doi. 10.24875/ric.18002450.
9. Nakayama S, Matsuda M, Adachi T, Sueda S, et al. Novel prognostic index based on hemoglobin level and platelet count for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified in the R-CHOP era. *Platelets* 2019; 30. doi. 10.1080/09537104.2018.1499889.
10. Chen LP, Lin SJ, Yu MS. Prognostic value of platelet count in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12 (1): 32-7. doi. 10.1016/j.clml.2011.09.215.
11. Ochi Y, Kazuma Y, Hiramoto N, Ono Y, et al. Utility of a simple prognostic stratification based on platelet counts and serum albumin levels in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2017; 96: 1-8. doi. 10.1007/s00277-016-2819-3.
12. Zhao P, Zang L, Zhang X, Chen Y, et al. Novel prognostic scoring system for diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett* 2018; 5325-5332. doi. 10.3892/ol.2018.7966.
13. Wilcox RA, Ristow K, Habermann TM, Inwards DJ, et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma. *Leukemia* 2011; 25: 1502-1509. doi. 10.1038/leu.2011.112.
14. Markovic O, Popovic L, Marisavljevic D, Jovanovic D, et al. Comparison of prognostic impact of absolute lymphocyte count, absolute monocyte count, absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score and ratio in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Intern Med* 2014; 25 (3): 296-302. doi. 10.1016/j.ejim.2014.01.019.
15. Batty N, Ghonimi E, Feng L, Fayad L, et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic index for patients with diffuse large B-cell lymphoma who receive R-chop. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13: 15-18. doi. 10.1016/j.clml.2012.09.009.
16. Aoki K, Tabata S, Yonetani N, Matsushita A, et al. The prognostic impact of absolute lymphocyte and monocyte counts at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Acta Haematol* 2013; 130 (4): 242-6. doi. 10.1159/000350484.
17. Koh YW, Park CS, Yoon DH, Suh C, et al. Should the cut-off values of the lymphocyte to monocyte ratio for prediction of prognosis in diffuse large B-cell lymphoma be changed in elderly patients? *Eur J Haematol* 2014; 93 (4): 340-8. doi. 10.1111/ejh.12354.
18. Ho CL, Lu CS, Chen JH, Chen YG, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, and absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score in diffuse large B-cell lymphoma: Useful prognostic tools in the rituximab era. *Medicine (Baltimore)* 2015. doi. 10.1097/MD.0000000000000993.
19. Lin B, Chen C, Qian Y, Feng J. Prognostic role of peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (9): 2563-8. doi. 10.3109/10428194.2015.1014367.
20. Xia WK, Lin QF, Shen D, Liu ZL, et al. Prognostic significance of lymphocyte-to-monocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *FEBS Open Bio* 2016. doi. 10.1002/2211-5463.12066.
21. Sun HL, Pan YQ, He BS, Nie Z, et al. Prognostic performance of lymphocyte-to-monocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: An updated meta-analysis of eleven reports. *Oncotargets Ther* 2016; 9: 3017-3023. doi. 10.2147/OTT.S96910.

22. Cox MC, Nofroni I, La Verde G, Ferrari A, et al. Absolute lymphocyte count is a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008. doi. 10.1111/j.1365-2141.2008.07028.x.
23. Cox MC, Nofroni I, Ruco L, Amodeo R, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008; 1745-1751. doi. 10.1080/10428190802226425.
24. Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Marcheselli R, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol* 2009; 21: 1486-1491. doi. 10.1093/annonc/mdp531.
25. Huang YC, Liu CY, Lu HJ, Liu HT, et al. Comparison of prognostic models for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Ann Hematol* 2013; 92 (11): 1513-20. doi. 10.1007/s00277-013-1807-0.
26. Maurer MJ, Jais JP, Ghesquières H, Witzig TE, et al. Personalized risk prediction for event-free survival at 24 months in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2016; 91: 179-184. doi. 10.1002/ajh.24223.
27. Keane C, Tobin J, Talaulikar D, Green M, et al. A high LDH to absolute lymphocyte count ratio in patients with DLBCL predicts for a poor intratumoral immune response and inferior survival. *Oncotarget* 2018; 9: 23620-23627. doi. 10.18632/oncotarget.25306.
28. Chen Y, Neelapu S, Feng L, Bi W, et al. Prognostic significance of baseline peripheral absolute neutrophil, monocyte and serum  $\beta$ 2-microglobulin level in patients with diffuse large b-cell lymphoma: a new prognostic model. *Br J Haematol* 2016; 175: 290-299. doi. 10.1111/bjh.14237.
29. Porrata LF, Ristow K, Habermann T, Inwards DJ, et al. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Am J Hematol* 2010; 85: 896-899. doi. 10.1002/ajh.21849.
30. Troppan K, Deutsch A, Gerger A, Stojakovic T, et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer* 2014; 110: 369-374. doi. 10.1038/bjc.2013.763.
31. Beltrán BE, Villela L, Torres MA, Otero V, et al. A multi-institutional validation of the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study from the Latin American Group of Lymphoproliferative Disorders (GELL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20: 637-646. doi. 10.1016/j.clml.2020.04.016.
32. Go SI, Park S, Kim JH, Kim HR, et al. A new prognostic model using the NCCN-IPI and neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma. *Tumori* 2018; 104 (4): 292-299. doi. 10.5301/tj.5000694.
33. Keam B, Ha H, Kim TM, Jeon YK, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio improves prognostic prediction of International Prognostic Index for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (7): 2032-8. doi. 10.3109/10428194.2014.982642.
34. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12 (5): 460-8. doi. 10.1016/S1470-2045(11)70069-9.
35. Dalia S, Chavez J, Little B, Bello C, et al. Serum albumin retains independent prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma in the post-rituximab era. *Ann Hematol* 2014; 93: 1305-1312. doi. 10.1007/s00277-014-2031-2.
36. Gang AO, Pedersen M, d'Amore F, Pedersen LM, et al. A clinically based prognostic index for diffuse large B-cell lymphoma with a cut-off at 70 years of age significantly improves prognostic stratification: Population-based analysis from the Danish Lymphoma Registry. *Leuk Lymphoma* 2015; 2556-2562. doi. 10.3109/10428194.2015.1010078.
37. Melchardt T, Troppan K, Weiss L, Hufnagl C, et al. A modified scoring of the NCCN-IPI is more accurate in the elderly and is improved by albumin and  $\beta$ 2-microglobulin. *Br J Haematol* 2015. doi. 10.1111/bjh.13116.
38. Kobayashi T, Kuroda J, Yokota I, Tanba K, et al. The Kyoto prognostic index for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Blood Cancer J* 2016; 6 (1): e383. doi. 10.1038/bcj.2015.111.
39. Miura K, Konishi J, Miyake T, Makita M, et al. A host-dependent prognostic model for elderly patients with diffuse large b-cell lymphoma. *Oncologist* 2017; 22 (5): 554-560. doi. 10.1634/theoncologist.2016-0260.
40. Liu H, Zhang C, Feng R, Li J, et al. Validation and refinement of the age, comorbidities, and albumin index in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: An effective tool for comprehensive geriatric assessment. *Oncologist* 2018; 23 (6): 722-729. doi. 10.1634/theoncologist.2017-0361.
41. Kim SH, Go S II, Seo J, Hee KM, et al. Prognostic impact of pretreatment albumin to globulin ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Leuk Res* 2018; 71: 100-105. doi. 10.1016/j.leukres.2018.07.014.
42. Yue W, Liu B, Gao L, He M, et al. The pretreatment albumin to globulin ratio as a significant predictor in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Clin Chim Acta* 2018; 485: 316-322. doi. 10.1016/j.cca.2018.07.015.
43. Go S II, Park S, Kang MH, Kim HG, et al. Clinical impact of prognostic nutritional index in diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2019; 98 (2): 401-411. doi. 10.1007/s00277-018-3540-1.
44. Nagata A, Kanemasa Y, Sasaki Y, Nakamura S, et al. Clinical impact of controlling nutritional status score on the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2020. doi. 10.1002/hon.2732.
45. Wight JC, Chong G, Grigg AP, Hawkes EA. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. *Blood Rev* 2018; 5: 426-432. doi. 10.1016/j.blre.2018.03.005.

46. Montalbán C, Díaz-López A, Dlouhy I, Rovira J, et al. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of  $\beta$ 2-microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br J Haematol* 2017; 176 (6): 918-928. doi. 10.1111/bjh.14489.
47. Hong J, Kim SJ, Chang MH, Kim JA, et al. Improved prognostic stratification using NCCN- and GELTAMOinternational prognostic index in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget* 2017; 2171-92182. doi. 10.18632/oncotarget.20988.
48. Kang J, Yoon S, Suh C. Relevance of prognostic index with  $\beta$ 2-microglobulin for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Blood Res* 2017; 52 (4): 276-284. doi. 10.5045/br.2017.52.4.276.
49. Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, Tamura M, et al. Beta-2 microglobulin as a significant prognostic factor and a new risk model for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2016. doi. 10.1002/hon.2312.
50. Gao R, Liang JH, Wang L, Zhu HY, et al. Low serum cholesterol levels predict inferior prognosis and improve NCCN-IPI scoring in diffuse large B cell lymphoma. *Int J Cancer* 2018. doi. 10.1002/ijc.31590.
51. Lu TX, Wu S, Cai DY, Hong TT, et al. Prognostic significance of serum aspartic transaminase in diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer* 2019. doi. 10.1186/s12885-019-5758-2.
52. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28. doi. 10.1200/JCO.2010.28.6674.
53. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, Achenbach M, et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol* 2014. doi. 10.1200/JCO.2013.53.4537.
54. Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S, Maiolo E, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med* 2018. doi. 10.1002/cam4.1166.
55. Troppan KT, Schlick K, Deutsch A, Melchardt T, et al. C-reactive protein level is a prognostic indicator for survival and improves the predictive ability of the R-IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Br J Cancer* 2014; 111: 55-60. doi. 10.1038/bjc.2014.277.
56. Sun F, Zhu J, Lu S, Zhen Z, et al. An inflammation-based cumulative prognostic score system in patients with diffuse large B cell lymphoma in rituximab era. *BMC Cancer* 2018. doi. 10.1186/s12885-017-3931-z.
57. Li X, Zhang Y, Zhao W, Liu Z, et al. The Glasgow Prognostic Score as a significant predictor of diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP in China. *Ann Hematol* 2015; 94: 57-63. doi. 10.1007/s00277-014-2167-0.
58. Hao X, Wei Y, Wei X, Zhou L, et al. Glasgow prognostic score is superior to other inflammation-based scores in predicting survival of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget* 2017; 8: 76740-76748. doi. 10.18632/oncotarget.20832.



## Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes: comunicación de dos casos con respuesta completa posterior a tratamiento sistémico con brentuximab vedotina

### Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a report of two cases with complete response after a systemic treatment with brentuximab-vedotin.

Miguel Ramos,<sup>1</sup> Graciela Victoria Rodríguez-Flores,<sup>3</sup> Fernando Pérez-Jacobo<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes es una afección poco frecuente caracterizada por infiltración difusa de células de morfología anaplásica CD30 positivas. Su tratamiento es local en caso de lesiones solitarias o agrupadas y sistémico en enfermedad multifocal o con adenopatía regional. Actualmente brentuximab vedotina es la opción preferida en este escenario.

**CASOS CLÍNICOS:** *Caso clínico 1:* paciente masculino de 67 años con linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes, con un ganglio regional (N1), sin respuesta a esquema de quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; recibió monoterapia con brentuximab vedotina como segundo esquema de tratamiento. *Caso clínico 2:* Paciente masculino de 60 años con diagnóstico de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes, con lesiones multifocales y sin respuesta a dos líneas de quimioterapia previas, con respuesta completa posterior a tratamiento con brentuximab vedotina.

**CONCLUSIONES:** El linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes es una enfermedad poco reportada en nuestro país y con datos limitados acerca de la administración de inmunoterapia o inmunquimioterapia basada en brentuximab vedotina, como los casos clínicos expuestos en este trabajo. Este régimen debe considerarse una opción terapéutica de acuerdo con las tasas de respuesta reportadas en la bibliografía, así como lo mostrado en reportes de casos como el presente trabajo.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma anaplásico de células grandes; brentuximab; vedotina.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL) is a rare entity, characterized by diffuse infiltration CD30-positive cells with anaplastic morphology. Its treatment is localized in cases of solitary or grouped lesions and systemic for multifocal disease or for those with regional node involvement. Currently, brentuximab-vedotin is the preferred option in this setting.

**CLINICAL CASES:** *Clinical case 1:* 67-year-old male with C-ALCL and regional node involvement (N1), without response to chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; he received brentuximab-vedotin monotherapy as second-line treatment regimen. *Clinical case 2:* 60-year-old male diagnosed with C-ALCL, multifocal lesions and no response to two previous lines of chemotherapy who achieved complete response after treatment with brentuximab-vedotin.

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Departamento de Hematología, Hospital Central Norte Pemex, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Departamento de Urgencias, Hospital Regional Salamanca Pemex, Salamanca Guanajuato, México.

**Recibido:** enero 2021

**Aceptado:** marzo 2021

#### Correspondencia

Fernando Pérez Jacobo  
luis.fernando.perez@pemex.com

**Este artículo debe citarse como:** Ramos R, Rodríguez-Flores GV, Pérez-Jacobo F. Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes: comunicación de dos casos con respuesta completa posterior a tratamiento sistémico con brentuximab vedotina. Hematol Méx. 2021; 22 (1): 44-49. [https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i1.5352](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.5352)



**CONCLUSIONS:** C-ALCL is an under-reported entity in our country; and with limited data on the use of brentuximab-vedotin-based immunotherapy or immunochemotherapy, such as those presented in these clinical cases. Brentuximab-vedotin should be considered a therapeutic option according to response rates reported in the literature, as well as that shown in case reports such as the present work.

**KEYWORDS:** Anaplastic large cell lymphoma; Brentuximab; Vedotin.

## ANTECEDENTES

El linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes forma parte del espectro de un grupo heterogéneo de afecciones conocidas como trastornos linfoproliferativos primarios cutáneos de células-T CD30+.<sup>1-4</sup>

El linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes representa alrededor del 8% de todos los casos de linfomas cutáneos de células T y se distingue por infiltración difusa de células grandes CD30+, con morfología anaplásica, inmunoblástica o pleomórfica.<sup>2</sup> A su vez, los linfomas cutáneos de células T son poco frecuentes y representan el 2-3% de todos los linfomas no Hodgkin.<sup>4</sup>

El tratamiento del linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes localizado es la radioterapia dirigida al sitio afectado o la escisión quirúrgica (con o sin radioterapia dirigida al sitio afectado). La terapia sistémica está indicada en caso de lesiones multifocales o en aquellas con daño ganglionar regional. Entre los fármacos recomendados como tratamiento en estos estadios se incluyen el metotrexato, pralatrexato y bexaroteno, así como quimioterapia basada en ciclofosfosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP); todos ellos con niveles variables de evidencia y tasas de respuesta global, recaída cutánea y extracutánea.<sup>4</sup> En los últimos

cuatro años brentuximab vedotina, un anticuerpo quimérico anti-CD30 unido covalentemente al agente antitubulínico citotóxico monometil auristatina E,<sup>5-8</sup> es la opción terapéutica de elección con base en los resultados de los estudios ECHELON-2<sup>9</sup> y ALCANZA.<sup>10</sup>

En México, existen pocos reportes de este padecimiento.<sup>11,12</sup> En un estudio retrospectivo en el que se revisaron 29,309 expedientes durante un periodo de 24 años, se reportaron 9 casos de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes, con prevalencia de 0.000034%.<sup>11</sup> Debido a lo anterior, la evidencia en relación con el tratamiento sistémico y más aún de brentuximab vedotina como tratamiento contra esta enfermedad es muy escasa en nuestro país.

A continuación, comunicamos dos casos de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes que recibieron tratamiento sistémico con brentuximab, así como la respuesta clínica posterior al mismo.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente masculino de 67 años de edad, al ser valorado inicialmente en nuestro hospital se encontró una lesión cutánea en placa elevada ulcerada, de aproximadamente 5 x 10 cm en

la región antero-lateral del antebrazo derecho, con lesiones satélite nodulares eritematosas, no dolorosas y adenopatía axilar móvil de aproximadamente 2 cm, ipsilateral (**Figura 1A y B**) de cuatro meses de evolución. Se realizó biopsia de la lesión principal con reporte histopatológico de infiltración por células redondas con abundante citoplasma de morfología anaplásica y positividad por inmunohistoquímica a CD30; CD3 (focal), CD4; además de Ki67 en un 90% y ALK-1 negativo.

En estudio de tomografía computada (CT) de tres regiones corroboró adenomegalia axilar derecha de 28 x 17 mm como único hallazgo anormal (**Figura 1C**) y el aspirado y biopsia de médula ósea realizado no mostró evidencia de infiltración. Con lo anterior se estableció el diagnóstico de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes con un ganglio regional (N1).

El paciente inició tratamiento con esquema CHOP por dos ciclos, con alivio de las lesiones satélite, pero persistencia de la lesión principal con ulceración. Debido a lo anterior, se modificó el tratamiento a brentuximab vedotina, con una dosis inicial de 1.8 mg/kg de peso vía intravenosa cada 21 días. Posterior al segundo ciclo de tratamiento el paciente tuvo neutropenia profunda, así como neuropatía periférica grado II que ameritó reducción de la dosis a 1.2 mg/kg de peso; sin nuevos eventos de toxicidad posteriores.

Al término de seis ciclos de tratamiento, el paciente tuvo alivio significativo de la lesión cutánea, con cicatrización completa de la misma y cambios por retracción cutánea como secuela sin nuevas lesiones. (**Figura 1D**). La tomografía computada por emisión de positrones (PET-CT) con administración de 18-fluorodesoxiglucosa (18FDG) realizada posterior al tratamiento no reportó incremento de la captación que sugiriera actividad neoplásica, por lo que se consideró en respuesta completa de la enfermedad. El

paciente está actualmente en seguimiento, sin aparición de nuevas lesiones cutáneas.

## Caso 2

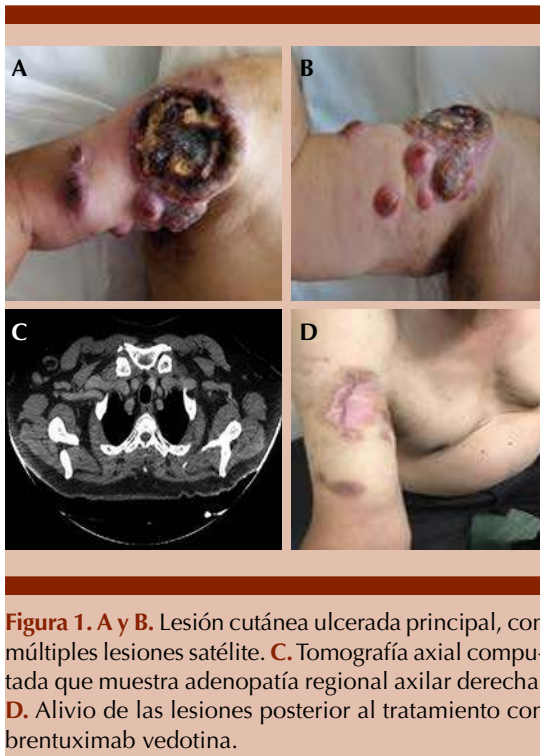
Paciente masculino de 60 años de edad que inició su padecimiento 4 años antes de su evaluación inicial en nuestro hospital; caracterizado por placas eritemato-violáceas elevadas de 2 a 5 cm de diámetro, y diseminadas en el tronco, ambos brazos con predominio en el antebrazo derecho, así como en ambos miembros pélvicos. Sin síntomas B asociados y biopsia de las lesiones con reporte de linfoma cutáneo de células T.

El paciente fue tratado inicialmente con esquema CHOP por seis ciclos y se agregó etopósido al mismo por tres ciclos posteriores adicionales y finalmente Hyper-CVAD por seis ciclos sin respuesta respecto a las lesiones cutáneas, por lo que se consideró enfermedad resistente.

Durante su evaluación en nuestra institución se encontró con lesiones cutáneas similares en morfología y topografía a lo descrito anteriormente (**Figura 2A y B**) y sin otros hallazgos relevantes durante el interrogatorio o exploración física. El reporte histopatológico del tejido previamente biopsiado disponible reportó infiltración hasta la hipodermis por células grandes de morfología anaplásica positivas a CD30, CD4, CD8, CD3 y Ki67 positivo en un 90% (**Figura 2 C-F**). Otros marcadores, entre ellos ALK-1, CD5, CD8 y CD7, fueron negativos.

Durante el estadiaje inicial no se obtuvo evidencia de conglomerados ganglionares, infiltración extranodal en otros sitios ni en la médula ósea, por lo que se integró el diagnóstico de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes con lesiones multifocales.

Se inició esquema de tratamiento con brentuximab vedotina por vía intravenosa, 1.8 mg/kg



**Figura 1. A y B.** Lesión cutánea ulcerada principal, con múltiples lesiones satélite. **C.** Tomografía axial computada que muestra adenopatía regional axilar derecha. **D.** Alivio de las lesiones posterior al tratamiento con brentuximab vedotina.

de peso cada 21 días. Durante el cuarto ciclo el paciente tuvo neutropenia y descontrol metabólico, por lo que se redujo la dosis a 1.2 mg/kg sin mayores efectos secundarios posteriores. Después de 8 ciclos de tratamiento, el paciente mostró alivio completo de las lesiones cutáneas; clínicamente con máculas hipercrómicas residuales en los sitios donde tenía las lesiones principales. **Figura 2D y E**

El PET-CT con 18-FDG realizado seis semanas después de la conclusión del tratamiento no mostró incremento de captación del radiofármaco sugerente de actividad tumoral, por lo que se concluyó respuesta completa.

## DISCUSIÓN

El linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes es una enfermedad poco frecuente en todo el mundo y no es la excepción en nuestro

país. La baja incidencia reportada se ha asociado con la dificultad de separar esta enfermedad del espectro de linfomas cutáneos primarios CD30 positivos.<sup>4</sup>

De acuerdo con una revisión de la Base de datos en Vigilancia, Epidemiología y Desenlaces de los Institutos Nacionales de Cáncer de Estados Unidos, se identificaron 268 casos de trastorno linfoproliferativo primario cutáneo CD30+, con 157 casos definidos como enfermedad localizada en un periodo de 30 años. La supervivencia global para los pacientes con enfermedad localizada fue del 89% y la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, radioterapia dirigida al sitio afectado o una combinación de ambos.<sup>13</sup>

En México encontramos dos series retrospectivas reportadas en la bibliografía. Una de ellas describe 9 casos de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes, la mayoría de éstos estaban en vigilancia o fototerapia hasta el término del seguimiento reportado, con solo un paciente en tratamiento con metotrexato,<sup>11</sup> y una más en la que se reportaron 75 casos de linfoma cutáneo, con 53 que correspondieron a linfomas cutáneos de células T (75% de éstos eran micosis fungoide) sin mencionar el tratamiento específico establecido en este grupo de pacientes.<sup>12</sup>

En los últimos años, el brentuximab vedotina, compuesto por el agente antitubulínico citotóxico monometil auristatina E que está unido covalentemente a un anticuerpo monoclonal anti-C (19) D30 quimérico,<sup>7,8</sup> ha emergido como una opción terapéutica de elección en casos con afectación multifocal, adenopatías locales o en casos resistentes a otros esquemas de tratamiento de primera línea.

En el ensayo ECHELON-2<sup>9</sup> se incluyeron 452 pacientes con el diagnóstico de linfoma no



**Figura 2.** A y B. Lesiones cutáneas multifocales diseminadas en el tronco y las extremidades. C y F. Infiltración hasta la hipodermis por células de morfología, con CD30+ en más del 75% de células neoplásicas. D y E. Máculas hipercrómicas residuales posteriores al tratamiento con brentuximab vedotina.

Hodgkin de células T (de éstos, 316 con el diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes sistémico) y se observó disminución del 29% en el riesgo de progresión al administrar brentuximab vedotina en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en comparación con esquema CHOP; mientras que la mediana de supervivencia libre de recaída en 31 pacientes con linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes incluidos en el estudio ALCANZA<sup>10</sup> fue de 17 meses con la administración de monoterapia con brentuximab vedotina intravenoso cada 21 días por hasta 16 ciclos, contra 3.5 meses en pacientes en los que se prescribieron otros tratamientos (metotrexato

o bexaroteno). En este último estudio los pacientes habían recibido uno o más esquemas de quimioterapia antes de su inclusión en el ensayo clínico.<sup>10</sup>

Debido a estos resultados, el tratamiento con brentuximab vedotina se considera entre los esquemas de tratamiento sistémico de primera línea contra esta entidad de acuerdo con diferentes guías de tratamiento internacionales.

En los casos comunicados, la administración de brentuximab vedotina resultó en alivio de la enfermedad cutánea, sin evidencia de enfermedad ganglionar o extranodal al término del trata-

miento y con toxicidades manejables al ajustar la dosis del fármaco, similar a lo reportado en la bibliografía internacional. Ambos pacientes habían recibido quimioterapia sin respuesta de la enfermedad y uno de ellos se había sometido a dos líneas previas de tratamiento antes de recibir brentuximab vedotina.

En México, sin embargo, la evidencia de la administración de esta modalidad terapéutica es escasa debido a la baja incidencia de la enfermedad, así como el acceso aún limitado al fármaco. De acuerdo con la bibliografía revisada, éste es el primer reporte de casos en nuestro país con el diagnóstico de linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes tratados con inmuno o inmunoquimioterapia basada en brentuximab vedotina. En ambos casos no hubo respuesta a quimioterapia convencional y, en contraste, alcanzaron respuesta completa al término del tratamiento establecido en nuestra institución.

## CONCLUSIONES

El linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes es una enfermedad poco frecuente en nuestro país y en todo el mundo, con datos limitados respecto al tratamiento sistémico. Asimismo, brentuximab vedotina ha demostrado ser eficaz en los casos de enfermedad cutánea multifocal, con adenopatía cervical o resistente. Se espera que estos reportes de casos, así como estudios prospectivos y series más grandes en un futuro cercano, aporten datos más robustos de esta estrategia terapéutica, con el objetivo de alcanzar mejores desenlaces en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Pulitzer M. Cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lab Med* 2017; 37 (3): 527-546. doi. 10.1016/j.cll.2017.06.006.
2. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol* 2017; 10 (3): 239-249. doi. 10.1080/17474086.2017.1281122.
3. Fiore D, Cappelli LV, Broccoli A, Zinzani PL, et al. Peripheral T cell lymphomas: from the bench to the clinic. *Nat Rev Cancer* 2020; 20 (6): 323-342.
4. Mehta-Shah N, Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, et al. NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18 (5): 522-536. doi. 10.6004/jnccn.2020.0022.
5. Alaiabac M. Monoclonal antibodies against cutaneous T-cell lymphomas. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17 (12): 1503-1510. doi. 10.1080/14712598.2017.1369951.
6. Broccoli A, Zinzani PL. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Blood* 2017; 129 (9): 1103-1112. doi. 10.1182/blood-2016-08-692566.
7. Van Der Weyden C, Dickinson M, Whisstock J, Prince HM. Brentuximab vedotin in T-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2019; 12 (1): 5-19. doi. 10.1080/17474086.2019.1558399.
8. Gisselbrecht C, Sibon D. New perspectives in the therapeutic approach of peripheral T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2018; 30 (5): 285-291. doi. 10.1097/CCO.0000000000000469.
9. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019 393 (10168): 229-240. doi. 10.1016/S0140-6736(18)32984-2.
10. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390 (10094): 555-566. doi. 10.1016/S0140-6736(17)31266-7.
11. Ruiz-Arriaga LF, Landgrave-Gómez I, Toussaint-Caire S, Lacy-Niebla RM, et al. Linfoma anaplásico de células T grandes primario cutáneo CD30+. Serie de nueve casos. *Gac Med Mex* 2019; 155 (2): 130-135.
12. González KIG, Pérez DA, Bojórquez AM, González ST. Epidemiología de linfoma cutáneo en el Servicio de Dermatología del Centro Dermatológico "Pascua": Experiencia de 20 años. *Dermatol CMQ* 2008; 6 (4): 221-226.
13. Yu JB, Blitzblau RC, Decker RH, Housman DM, et al. Analysis of primary CD30+ cutaneous lymphoproliferative disease and survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1483-8. doi. 10.1200/JCO.2007.14.1374.



## Linfoma de la zona marginal asociado con el bronquio

### Bronchus-associated marginal zone lymphoma.

Rosana Córdova-Serrano,<sup>1</sup> Johanna Cevallos-Espinel,<sup>2</sup> Ana Lucía Vargas-Maradiaga,<sup>2</sup> Carmen Lome-Maldonado,<sup>2</sup> Myrna Candelaria-Hernández<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El linfoma de la zona marginal se clasifica en nodal, esplénico y MALT (asociado con mucosas). En cuanto al MALT, la manifestación pulmonar como sitio primario constituye menos del 1% de todos los linfomas. Por lo anterior, consideramos de interés comunicar el caso clínico de un paciente con linfoma de la zona marginal asociado con el bronquio.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 66 años de edad con síntomas respiratorios de dos meses de evolución, en quien la tomografía axial computada evidenció consolidación en el lóbulo superior pulmonar izquierdo. Histológicamente se documentó linfoma de tejido linfóide asociado con el bronquio pulmonar. La tomografía computada por emisión de positrones con fludeoxiglucosa descartó actividad metabólica extrapulmonar. El paciente recibió tratamiento con 4 ciclos de RCVP. Se mantiene sin datos clínicos de progresión a un año de vigilancia.

**CONCLUSIONES:** El MALT asociado con el bronquio (BALT) constituye menos del 1% de los linfomas. Se requieren estudios epidemiológicos nacionales.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma de la zona marginal; bronquio.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Marginal zone lymphoma is classified in nodal, splenic and MALT (mucosa associated lymphoid tissue). Regarding MALT, the lung presentation as primary site constitutes less than 1% of all lymphomas.

**CLINICAL CASE:** A 66-year-old male patient with respiratory symptoms of 2 months of evolution, in whom a computed tomography showed consolidation in the left upper pulmonary lobe. Lymphoma of lymphoid tissue associated with the pulmonary bronchus was histologically documented. Positron emission computed tomography with fludeoxyglucose ruled out extrapulmonary metabolic activity. He received treatment with 4 cycles of RCVP. There is no clinical evidence of progression after one year of surveillance.

**CONCLUSIONS:** Bronchus-associated MALT (BALT) constitutes less than 1% of lymphomas. National epidemiological studies are required.

**KEYWORDS:** Marginal zone lymphoma; Bronchus.

<sup>1</sup> Departamento de Hematología.

<sup>2</sup> Departamento de Hematopatología.

<sup>3</sup> Subdirección de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

**Recibido:** diciembre 2020

**Aceptado:** marzo 2021

#### Correspondencia

Myrna Candelaria Hernández  
candelariahmgloria@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Córdova-Serrano R, Cevallos-Espinel J, Vargas-Maradiaga AL, Lome-Maldonado C, Candelaria-Hernández M. Linfoma de la zona marginal asociado con el bronquio. Hematol Mex. 2021; 22 (1): 50-55.  
[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i1.5019](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.5019)



## ANTECEDENTES

El linfoma de la zona marginal es una neoplasia linfoproliferativa indolente de linfocitos B que constituye aproximadamente el 7% de los linfomas no Hodgkin. Se clasifica según la OMS en nodal, esplénico y MALT (asociado con mucosas).<sup>1</sup> El MALT se define como una neoplasia compuesta de células B pequeñas, que simulan las células B de la zona marginal de las placas de Peyer, ganglios linfáticos y el bazo. Se ha asociado con un estímulo antigénico crónico, ya sea infección o autoinmunidad, su localización más frecuente es el estómago debido a su asociación con *H. pylori*; sin embargo, en casos muy escasos, aproximadamente un 9%, puede encontrarse en el pulmón (menos del 1% de todos los linfomas), sobre todo relacionado con el síndrome de Sjögren o *Acinetobacter*, y puede constituir un reto diagnóstico por su gran diversidad en manifestación clínica, radiográfica, localización y variedad en cuanto a alteraciones genéticas.<sup>2</sup> Es interesante señalar que, a pesar de su heterogeneidad, su pronóstico es bueno.

A continuación se comunica el caso clínico de un paciente con linfoma de la zona marginal asociado con el bronquio, con una manifestación clínica y comportamiento inusual a pesar de la quimioterapia aplicada.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años de edad, jardinero, con antecedente de exposición a mielotóxicos, fue admitido en nuestro instituto con cuadro de síntomas respiratorios de dos meses de evolución, tratado en varias ocasiones con antibióticos sin respuesta. Además, tuvo pérdida de peso de 9 kg sin fiebre o diaforesis nocturna. La tomografía axial computada de tórax evidenció un proceso consolidativo, sin datos de broncograma aéreo, en el lóbulo superior pulmonar izquierdo. La biopsia guiada reportó

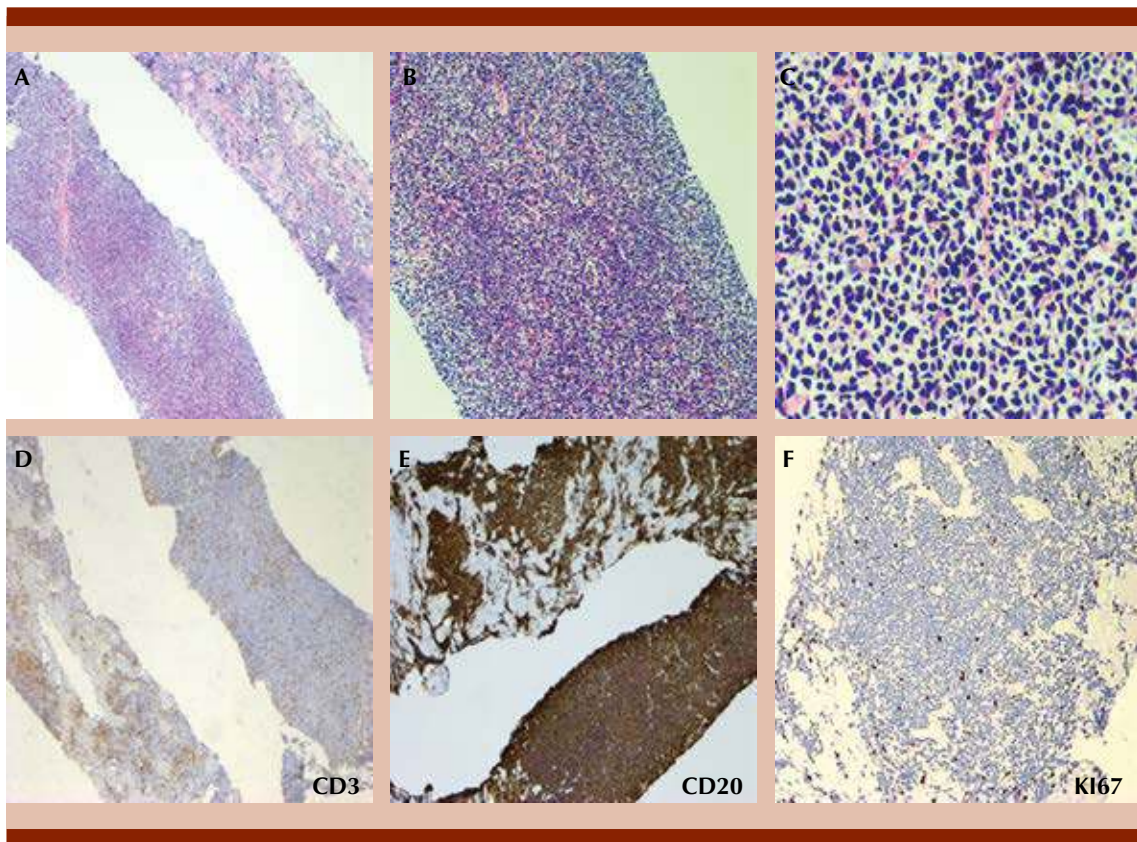
linfoma no Hodgkin. Al examen físico se detectó abolición de murmullo vesicular y matidez en el hemitórax superior izquierdo, sin visceromegalia ni adenopatías periféricas.

Los estudios de laboratorio al ingreso revelaron: leucocitos (WBC): 6700/c, hemoglobina: 14.9 g/dL, plaquetas: 449 x 10<sup>3</sup>/L, DHL: 139.6 U/L (98-192 U/L), albúmina: 3.9 mg/dL, beta 2 microglobulina: 3.43 (0.8-2.34 mg/dL), creatinina: 0.94 mg/dL, HIV y perfil de hepatitis no reactivo. El resto de los estudios estaba en parámetros normales.

La revisión de la pieza de biopsia reportó un proceso linfoproliferativo de bajo grado compatible con linfoma de tejido linfoide asociado con el bronquio pulmonar. El análisis de inmunohistoquímica arrojó: CD20 +, Ki: 15%, CD10, BCL 6, CD43, CD138, CD23, CD5, CD10, BCL6, ciclina D1 negativo. **Figura 1**

La tomografía computada por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG) reveló una lesión en el parénquima pulmonar que afectaba los segmentos del lóbulo superior izquierdo con un SUVmáx de 6.5 y múltiples nódulos de distribución aleatoria, algunos de ellos con un metabolismo aumentado difuso. El más destacado tenía diámetro de 9 mm con un SUVmáx de 1.1 y estaba localizado en el segmento apical del lóbulo superior derecho.

El paciente fue diagnosticado con linfoma de la zona marginal asociado con el bronquio, EC I E, MALT IPI: 0 (riesgo bajo), con supervivencia libre de evento a 5 años del 70% y supervivencia global a 5 años del 90%. Se decidió tratamiento con cuatro ciclos de RCVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona), con un PET de término que revelaba disminución en el metabolismo con un SUVmáx de 3.6, el resto sin cambios. Como complicaciones entre los ciclos tuvo fiebre y neutropenia asociada con neumonía.



**Figura 1. A-C.** Tinción de H/E, 4X/0.10, 10X/0.25 y 40X/0.65, se observa biopsia trucut de pulmón constituida por neoplasia linfóide de células pequeñas de aspecto monocitoide. **D.** IHQ-CD3, 4X/0.10. Positivo en linfocitos T reactivos. **E.** IHQ-CD20, 10X/0.25. Positivo en células neoplásicas. **F.** IHQ-Ki67, 40X/0.65. Positivo en células neoplásicas, 15%.

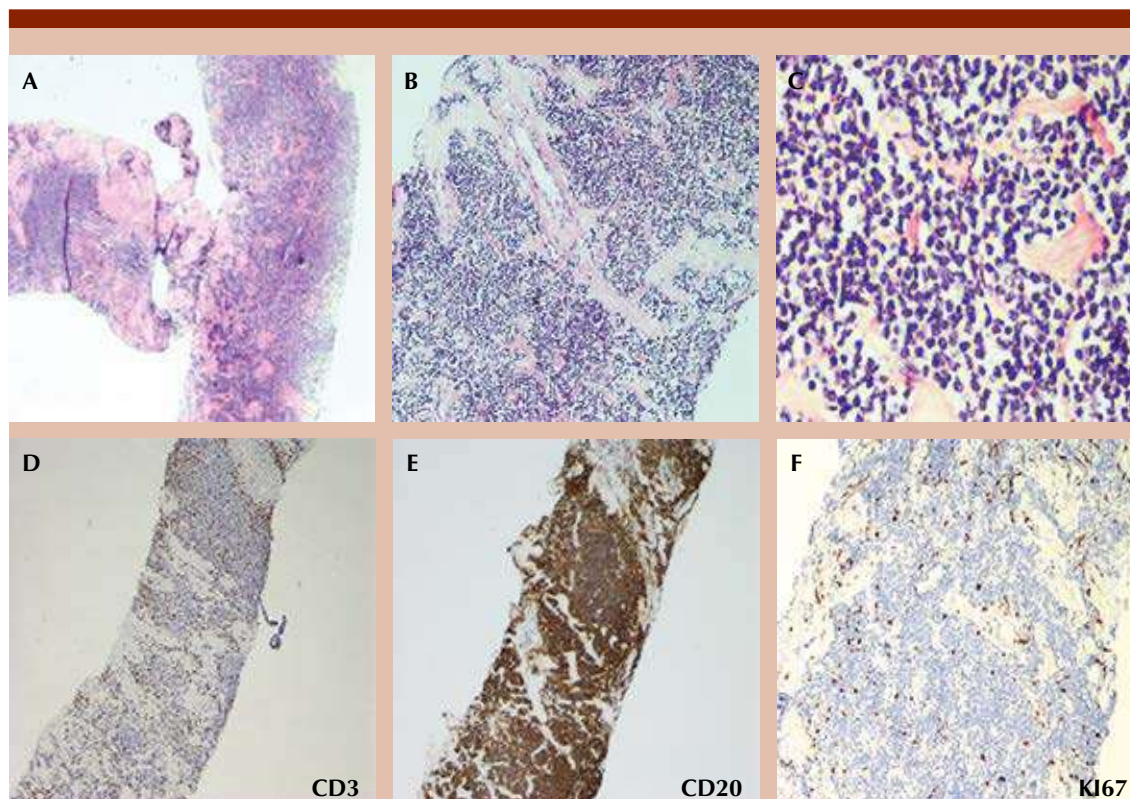
Ante persistencia de la enfermedad, con ligera disminución del SUV<sub>máx</sub>, se decidió toma de nueva biopsia para establecer un probable diagnóstico diferencial con el siguiente reporte: proceso linfoproliferativo de bajo grado compatible con linfoma de tejido linfóide asociado con el bronquio pulmonar. El análisis de inmunohistoquímica indicó: CD20 +, Ki: 15%, CD10, BCL6, CD43, CD138, CD23, CD5, CD10, BCL6, ciclina D1 negativo. **Figura 2**

Se propuso segunda línea de tratamiento que el paciente rechazó y se quedó en esquema de ver y esperar y, a pesar de la zona afectada, hasta el

momento el paciente se mantiene sin datos clínicos de progresión a 15 meses del diagnóstico y a 11 meses de solo vigilancia.

## DISCUSIÓN

El linfoma de la zona marginal es heterogéneo, en su variedad de manifestación pulmonar, de por sí rara, tiende a afectar a pacientes de edad avanzada, como se observó en el caso clínico comunicado, por lo general mayores de 65 años. Constituye menos del 1% de los linfomas y tiene un curso indolente, con tasa de supervivencia a 5 años entre 85 y 100% con tratamiento y tasa



**Figura 2.** A-C. Tinción de H/E, 4X/0.10, 10X/0.25 y 40X/0.65, se observa biopsia trucut de pulmón constituida por neoplasia linfoide de células pequeñas de aspecto monocitoide y células linfoides tipos centrocito. D. IHQ- CD3, 4X/0.10. Positivo en linfocitos T reactivos. E. IHQ-CD20, 10X/0.25. Positivo en células neoplásicas. F. IHQ- KI67, 40X/0.65. Positivo en células neoplásicas, 5%.

de supervivencia media de 10 años, descrita en la mayor parte de los informes clínicos en todo el mundo, similar a la de nuestro instituto.<sup>3</sup>

Se ha asociado principalmente con la estimulación antigénica crónica, como el tabaquismo o enfermedades autoinmunitarias (síndrome de Sjögren)<sup>4,5,6</sup> y la infección crónica, pero no se ha identificado ningún agente específico relacionado con ella, por ejemplo, *H. pylori* en el linfoma MALT gástrico.<sup>7</sup> En muy pocos pacientes se ha descrito como una asociación con *Mycobacterium tuberculosis* o *Acinetobacter baumannii*.<sup>8</sup> El paciente no tenía ninguno de estos factores en su

historia clínica; sin embargo, por su exposición laboral, no se descartó una probable infección crónica, no se realizó una búsqueda dirigida porque no es protocolo en el hospital.

La mayoría de los pacientes suelen ser asintomáticos, tienen pocos síntomas inespecíficos y algunos pueden padecer tos, hemoptisis, disnea, dolor precordial, adelgazamiento, anemia, fatiga, fiebre y datos de neumonitis obstructiva,<sup>4,5,6</sup> mismos que dependerán del grado de afección y de la existencia o no de afectación endobronquial y se diagnostican tras un estudio de imagen que puede revelar patrones muy variables. En



un estudio de 24 pacientes, los patrones predominantes fueron masas o consolidaciones, con broncograma aéreo, infiltrados intersticiales focales o difusos, nódulos pulmonares y derrame pleural.<sup>7</sup> Nuestro paciente tenía una mezcla de consolidación-masa en el pulmón izquierdo (la forma más común) y nódulos en el derecho sin afectación sistémica, lo que dificultaba el diagnóstico al inicio por la posible simulación de cualquier entidad.

Su pequeña incidencia y prevalencia hacen que sea particularmente difícil realizar un gran ensayo clínico con distribución al azar; así, se han descrito muchas opciones de tratamiento sin consenso: espera vigilante, resección quirúrgica completa, radioterapia, rituximab solo o en combinación con quimioterapia, o quimioterapia sola y altas dosis de macrólidos. Sin embargo, no hay un estándar de tratamiento con resultados satisfactorios, con tasa de supervivencia global informada de 5 a 10 años en casos anecdóticos o en muy pocos casos.<sup>6,9</sup>

Lee y colaboradores informó que la resección quirúrgica completa puede conducir a resultados de tratamiento favorables para el linfoma pulmonar MALT en estadio bajo (lesiones focales).<sup>10,11</sup> En un estudio realizado en 2018, no hubo diferencias en la SSP entre la quimioterapia y la cirugía combinada con quimioterapia. Por tanto, los pacientes deben estar bien seleccionados para preservar la función pulmonar y evitar los riesgos de la cirugía.<sup>12</sup>

En una serie de casos publicados por Laszlo y su grupo incluyeron 16 pacientes con linfoma BALT (13 con estadio IE Ann Arbor y 3 con estadio 4). A los pacientes se le hizo cirugía, el tratamiento definitivo para 3 pacientes, con resultados positivos. Doce pacientes recibieron quimioterapia (los que tuvieron recaída después de la cirugía, o pacientes que tenían una enfermedad muy sintomática) con rituximab, un agente alquilante

(clorambucilo) y prednisona, todos los pacientes respondieron al tratamiento sistémico, solo 4 pacientes padecieron una enfermedad progresiva o recaída a los 67, 5, 63 y 18 meses, respectivamente y uno falleció, por lo que la quimioterapia sistémica puede ser una opción con buenas tasas de respuesta.<sup>13</sup>

Ha habido muchas descripciones de pacientes tratados con éxito con rituximab monoterapia, 6 a 8 ciclos,<sup>14</sup> y se ha demostrado su eficacia solo o en combinación con quimioterapia.<sup>7</sup> En el estudio de Zhao se encontró que con la combinación de rituximab con CVP o CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), prescrita a 14 pacientes, se obtuvo respuesta completa en 6 pacientes, respuesta parcial en 5 y enfermedad estable en 3 pacientes.<sup>12</sup>

El paciente tenía síntomas y el tamaño y localización de la lesión (bilateral) no permitían espera vigilante ni cirugía, por lo que decidimos tratarlo con quimioterapia sistémica. Es importante recalcar el comportamiento del tumor que se mantuvo estable tras 4 ciclos de R CVP, lo que originó una duda diagnóstica, con nueva toma de biopsia que confirmó el diagnóstico inicial. Se propuso segunda línea; sin embargo, el paciente la rechazó, por lo que el paciente se mantiene en ver y esperar desde hace 12 meses, sin datos clínicos de progresión, síntomas respiratorios ni síntomas B, lo que sugiere el comportamiento indolente de este linfoma y la posibilidad de administrar quimioterapia menos intensiva o la opción de ver y esperar en casos en los que no provoque síntomas francos de obstrucción o una urgencia oncológica. Se han descrito casos en los que se ha observado el mismo comportamiento y tras 6 ciclos se logra respuesta completa.<sup>6</sup>

## CONCLUSIONES

Este caso es importante por la poca frecuencia de manifestación. En el Instituto Nacional de

Cancerología de la Ciudad de México solamente 2 de 116 pacientes con MALT tuvieron localización pulmonar en un periodo de 11 años. No existen estudios epidemiológicos nacionales que definan la frecuencia real de esta manifestación atípica. Este tipo de linfoma tiene manifestación heterogénea y adecuada respuesta al tratamiento; independientemente de la opción terapéutica escogida, pueden elegirse regímenes menos agresivos o la opción de ver y esperar, y decidir el tratamiento con quimioterapia agresiva en los sujetos con tumor en etapas avanzadas, urgencia oncológica, voluminoso.

## REFERENCIAS

- Cock JR, Isaacson PG, Chott A, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Lyon. International Agency for Research on Cancer* 2017; 259-262.
- Borie R, Wislez M, Thabut G, Antoine M, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma. *Eur Respir J* 2009; 34: 1408-1416 doi. 10.1183/09031936.00039309.
- Arkenau HT, Gordon C, Cunningham D, Norman A, et al. Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the lung: the Royal Marsden Hospital experience. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 547-550. doi. 10.1080/10428190601094388.
- Zinzani PL, Magagnoli M, Galienucci P, Martelli M, et al. Non-gastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1254. doi. 10.1200/JCO.1999.17.4.1254.
- Nakamura N, Yamada G, Itoh T y col. Pulmonary MALT lymphoma with amyloid production in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Intern Med* 2002; 41 (4): 309-311. doi. 10.2169/internalmedicine.41.309.
- Arnaoutakis K. Bronchus-associated lymphoid tissue lymphomas. *South Med J* 2009; 102: 1229-1233. doi. 10.1097/SMJ.0b013e3181bfdd2d.
- Ahmed S, Kussick SJ, Siddiqui AK, Bhuiya TA, et al. Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1320-6. doi. 10.1016/j.ejca.2004.02.006.
- Bernas K, Cooper D, Boffa D. BALToMa (bronchus-associated lymphoid tissue lymphoma) presenting as enlarging ground glass opacities. *Chest* 2009; 136 (4): 33S. [https://doi.org/10.1378/chest.136.4\\_MeetingAbstracts.33S-c](https://doi.org/10.1378/chest.136.4_MeetingAbstracts.33S-c).
- Girinsky T, Paumier A, Ferme C, Hanna C, et al. Low-dose radiation treatment in pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a plausible approach? A single-institution experience in 10 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(3): e385-e389. doi. 10.1016/j.ijrobp.2012.01.005.
- Inadome Y, Ikezawa T, Oyasu R, Noguchi M. Malignant lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue coexistent with pulmonary tuberculosis. *Pathol Int* 2001; 51: 807-811. doi. 10.1046/j.1440-1827.2001.01272.x.
- Lee H, Yang B, Nam B, Jeong BH, et al. Treatment outcomes in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154 (1): 342-349. doi. 10.1016/j.jtcvs.2017.03.043.
- Zhao S, Zhang Li, Zhenyang Gu, Zhu C, et al. Clinical manifestations of pulmonary mucosa – associated lymphoid tissue lymphoma: single-center experience with 18 patients. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 555-561. doi. 10.2147/OTT.S147275.
- Laszlo D, Steffanoni S, Andreola G, Balzano R, et al. Bronchial-associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma: A multicenter retrospective analysis. *Blood* 2004; 104: 4583. <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.4583.4583>.
- Bilici A, Seker M, Ustaalioglu B, Canpolat N, et al. Pulmonary BALT lymphoma successfully treated with eight cycles weekly rituximab: Report of first case and F-18 FDG PET/CT images. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 574-6. doi. 10.3346/jkms.2011.26.4.574.

## Trombofilia por hiperhomocisteinemia secundaria a mutación del gen MTHFR

### Hyperhomocysteinemia thrombophilia secondary to MTHFR gene mutation.

Diana Carolina Hennessey-Calderón,<sup>1</sup> Natalia Remolina-Murillo,<sup>1</sup> Daniel Alejandro Queremel-Milani<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La formación de un coágulo dentro del lumen de cualquier vaso sanguíneo (arterial o venoso) se conoce como trombosis. Los principales factores descritos en la aparición de trombosis son hipercoagulabilidad, estasis sanguínea y daño endotelial (tríada de Virchow). Sin embargo, la enfermedad trombótica es de origen multifactorial, por lo que se requiere un análisis exhaustivo para obtener el diagnóstico y tratamiento adecuados.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 79 años que padeció necrosis progresiva de tres ortejos del pie izquierdo, sin evidencia de cualquier otro daño vascular significativo previo o concomitante, que, por su desarrollo clínico, fue un desafío diagnóstico y requirió intervención multidisciplinaria. Se encontró un cuadro de hiperhomocisteinemia secundaria a mutación del gen MTHFR.

**CONCLUSIONES:** La enfermedad trombótica arterial y venosa y la hiperhomocisteinemia tiene múltiples causas, en esta última los determinantes no genéticos actúan principalmente alterando las concentraciones sanguíneas de vitaminas del complejo B.

**PALABRAS CLAVE:** Hiperhomocisteinemia; trombosis; trombofilia; mutación del gen MTHFR.

#### Abstract

**BACKGROUND:** The formation of a clot within the lumen of any blood vessel (arterial or venous) is known as thrombosis. The main factors described in the development of thrombosis are hypercoagulability, blood stasis and endothelial injury (Virchow's triad). Nonetheless, the etiology of thrombotic disease is multifactorial, which requires a thorough analysis to obtain the appropriate diagnosis and treatment.

**CLINICAL CASE:** A 79-year-old female patient who developed progressive necrosis from the toes of the left foot, without evidence of any significant other previous or concomitant vascular damage, which, due to its clinical development, was a diagnostic challenge and required multidisciplinary intervention. Finding a hyperhomocysteinemia secondary to a MTHFR gene mutation.

**CONCLUSIONS:** Arterial and venous thrombotic disease and hyperhomocysteinemia have multiple causes, in the latter, non-genetic determinants act mainly by altering blood concentrations of B complex vitamins.

**KEYWORDS:** Hyperhomocysteinemia; Thrombosis; Thrombophilia; MTHFR gene mutation.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidad El Bosque, Bogotá, DC, Colombia.

<sup>2</sup> Universidad de los Andes, Bogotá, DC, Colombia.

**Recibido:** enero 2021

**Aceptado:** marzo 2021

#### Correspondencia

Diana Carolina Hennessey  
carohen13@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Hennessey-Calderón DC, Remolina-Murillo N, Queremel-Milani DA. Trombofilia por hiperhomocisteinemia secundaria a mutación del gen MTHFR. Hematol Méx. 2021; 22 (1): 56-61. [https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i1.4956](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.4956)



## ANTECEDENTES

El término trombofilia se refiere a un trastorno del mecanismo hemostático donde se demuestra una predisposición anormal a la trombosis,<sup>1</sup> lo que puede evidenciarse en el momento en que ocurre algún evento de tromboembolismo espontáneo sin causa aparente o que no se correlaciona con la severidad del estímulo y puede encontrarse en el territorio venoso e, infrecuentemente, en el arterial.<sup>1</sup> La enfermedad trombótica es de origen multifactorial: puede ser por uno o varios factores que se complementan (genéticos, ambientales y de condiciones adquiridas).<sup>2</sup> Comunicamos el caso de una paciente que al parecer tenía la mutación del gen MTHFR, lo que la predisponía a eventos trombóticos y esta trombofilia es muy rara, por lo que se decidió comunicar su caso.

## CASO CLÍNICO

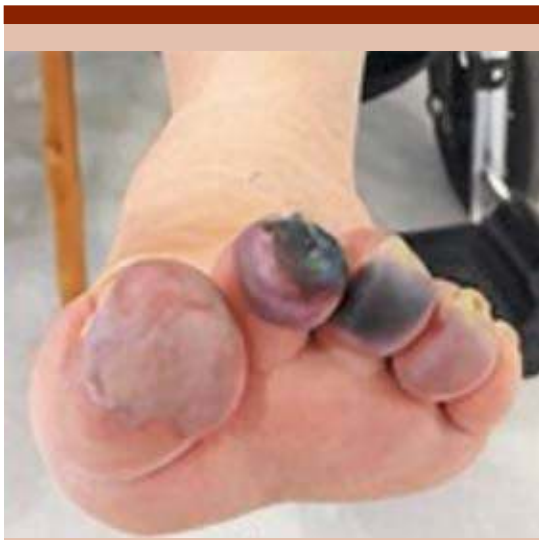
Paciente femenina de 79 años de edad que ingresó por un cuadro clínico de evolución de 30 días aproximadamente, consistente en dolor de intensidad 8/10, cianosis, frialdad, palidez distal en el segundo, tercer y cuarto orfejos del pie izquierdo (**Figura 1**). Entre sus antecedentes patológicos destacaron hipertensión arterial e hipotiroidismo; recibía nifedipino y atorvastatina. En la hospitalización la coloración de los orfejos se fue tornando negra sin causa aparente (**Figura 2**); el ultrasonido Doppler de los miembros inferiores no mostró evidencia de trombosis venosa profunda, el Doppler de vasos arteriales de miembros inferiores no mostró estenosis, solo leves cambios de ateromatosis; para descartar otras causas se le hizo ecocardiograma transtorácico con función sistólica global normal (FE: 55%), sin trombos, sin vegetaciones, la angioTAC de tórax no mostró evidencia de infarto o tromboembolismo pulmonar, por lo que se descartó posible embolización.



**Figura 1.** Imagen de la paciente al inicio del cuadro con palidez y cianosis en el segundo, tercer y cuarto orfejos del pie izquierdo.

La paciente fue valorada por el servicio de Cirugía vascular donde, debido a la progresión y necrosis de los orfejos, principalmente del segundo y tercero, se sugirió amputación, misma que realizó el servicio de Ortopedia sin ninguna complicación, con adecuada perfusión del muñón, lo que previno extensión de la amputación.

Posteriormente el servicio de Reumatología realizó capilaroscopia con resultado inespecífico, por lo que se solicitó perfil autoinmunitario extenso para estudios de la necrosis; para descartar enfermedad autoinmunitaria se tomaron anas, anas, scl70, ancas, crioglobulinas, factor reumatoide, anticoagulante lúpico, beta 2 glicoproteína, IgG e IgM, anticardiolipina IgG e IgM, todos fueron negativos; se solicitó perfil infeccioso con VIH, hepatitis B y C, que fueron negativos, por lo que se decidió solicitar valoración por el servicio



**Figura 2.** Imagen de la paciente con tejido necrótico en el segundo y tercer orjeos del pie izquierdo.

de Hematología donde se iniciaron estudios de trombofilia con evidencia de déficit de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y concentraciones elevadas de homocisteína (104.52), debido a la sospecha de hiperhomocisteinemia como síndrome paraneoplásico se decidió complementar con antígenos de CA15-3, 19-9, 125, que fueron negativos; posteriormente se complementaron estudios con mamografía (Birads 1) y resonancia de abdomen sin hallazgos relevantes; se revisaron las biopsias de las amputaciones con evidencia de inflamación sin otros hallazgos relevantes. El servicio de Hematología solicitó estudio genético para trombofilia con mutación de protrombina negativa, pero mutación positiva para la variante c.677C>T - A222V del gen MTHFR genotipo heterocigoto. Por lo anterior se prescribió tratamiento con ácido acetilsalicílico y heparina de bajo peso molecular para prevenir posteriores eventos.

#### Consideraciones éticas

Este proyecto se basó en los principios éticos: respeto por la persona, justicia y beneficencia.

Según la resolución de 8430 de 1993, este proyecto de investigación se clasifica como una investigación sin riesgo puesto que es un estudio donde se usan técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizan intervenciones o modificaciones intencionadas en ningún ámbito que pongan en riesgo al paciente que participa en el estudio. Asimismo, se garantizó absoluto anonimato y confidencialidad de la información que hay en la historia clínica y se aseguró la protección de los registros de las mismas considerando que ninguna persona ajena a los investigadores tuvieron acceso a la historia clínica. Adicionalmente, en el artículo no se nombra ningún detalle personal de la persona y se mantiene el total anonimato de la misma.

#### DISCUSIÓN

La enfermedad trombótica es de origen multifactorial; puede ser por uno o varios factores que se complementan (genéticos, ambientales y de afecciones adquiridas),<sup>2</sup> siempre debe tenerse en cuenta que hay diferentes enfermedades que aumentan el riesgo de estos eventos, como: neoplasias, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunitarias, entre otras y, a la vez, medicamentos que también pueden aumentar este riesgo, como: l-asparaginasa, talidomida, hormonoterapia y anticonceptivos, entre otros. También existen situaciones como traumas (accidentes o traumatismos), cirugías, viajes prolongados, que pueden ser causa de trombosis.<sup>3</sup>

En el grupo de las trombofilias las trombosis venosas profundas tienen una prevalencia del 2.8 al 7.9% que aumenta al 30-50% en las pacientes embarazadas.<sup>4</sup> Entre las trombosis hereditarias están las que son generadas por pérdida de la función con prevalencia entre 1-3/100,000 anualmente, en este grupo se encuentra la defi-

ciencia de la antitrombina, que es una afección bastante rara con prevalencia de 1/2000 por año; la deficiencia de proteína C que ocurre entre el 0.14 y el 0.5% de la población general y el déficit de proteína S entre el 0.01 y el 1%.<sup>4</sup>

El otro grupo de trombofilias hereditarias son las relacionadas con la ganancia de función, entre las que están la presencia del factor V Leiden que tiene prevalencia del 2 a 7% de la población general y es la mutación más común, en el estado homocigoto se encuentra en 1/2500 hasta 1/100,000; en cambio, el heterocigoto representa del 0.1 al 0.3% y la mutación del gen de la protrombina, por su parte, afecta al 1-6% de la población general. Se promedia que del 5 al 7% de la población general tiene hiperhomocisteinemia en rangos leves, pero no hay datos claros de la prevalencia de este tipo de trombofilia hereditaria.<sup>5</sup>

Desde 1969, McCully demostró que la aterosclerosis prematura y la trombosis arterial se relacionan con hiperhomocisteinemia, también se han realizado diversos estudios que evidencian que las concentraciones mayores de 22  $\mu\text{mol/L}$  de homocisteína en sangre aumentan el riesgo de trombosis venosa profunda.<sup>6</sup> De igual forma, la concentración de homocisteína en sangre se ha estudiado como factor de riesgo de otras enfermedades no cardiovasculares, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.<sup>7</sup>

La homocisteína es un aminoácido intermedio que contiene un grupo sulfhidrilo que proviene de la metilación de la metionina,<sup>8</sup> inicialmente descubierta en cálculos renales por Vincent du Vigneaud en 1933;<sup>9</sup> la hiperhomocisteinemia se produce cuando aumentan las cantidades del aminoácido y se acumulan en la sangre, debido al deterioro del metabolismo intracelular de la homocisteína.<sup>10</sup> La homocisteína es metabolizada por el cuerpo en dos posibles vías:

la transulfuración y la remetilación. La transulfuración de homocisteína produce cisteína y la reacción es catalizada por cistationina- $\beta$ -sintasa, durante este proceso requiere como cofactor al fosfato de piridoxal (vitamina B<sub>6</sub>), la otra vía de la remetilación de homocisteína produce la metionina, esta reacción se cataliza por la metionina sintasa o por la betaína-homocisteína metiltransferasa y la vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina), es el precursor de la metilcobalamina, que es el cofactor de la metionina sintasa.<sup>10</sup>

Los aumentos en la concentración de homocisteína en plasma pueden ocurrir debido a defectos genéticos en las enzimas implicadas en el metabolismo de la homocisteína, así como debido a deficiencias nutricionales en los cofactores (vitaminas), o a otros factores que incluyen algunas afecciones crónicas y el consumo de medicamentos.<sup>11</sup>

La forma más común de hiperhomocisteinemia genética es el resultado de la producción de una variante termolábil de tetrahidrofolato reductasa de metileno (MTHFR) con actividad enzimática reducida (mutación T) donde el gen de esta variante sustituye una alanina por valina (en el aminoácido 677).<sup>12</sup> Durante el metabolismo se requiere una transferencia de un grupo metilo del 5-metiltetrahidrofolato a homocisteína por MTHFR. Por esta razón, se ha propuesto que las alteraciones metabólicas en la actividad de la enzima podrían conducir a la acumulación total de la homocisteína.<sup>13</sup>

En condiciones de consumo deficiente de folato, los sujetos homocigotos para esta mutación (genotipo TT) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de homocisteína en un 50%.<sup>14</sup>

Estas concentraciones elevadas de homocisteína aumentan la producción de trombina, estimulando la actividad de los factores XII y V e inhibiendo la expresión de trombomodulina,<sup>15</sup>

generando un estado procoagulante; además que se relaciona con la producción de daño vascular, debido al engrosamiento de la íntima, ruptura de la lámina elástica e hipertrofia del músculo liso.<sup>9</sup>

Las mediciones de homocisteína sanguínea son más fiables después del ayuno; los rangos normales comprenden desde 5 a 15  $\mu\text{M}$ , las concentraciones moderadamente elevadas son entre 15 y 30  $\mu\text{M}$ , concentraciones intermedias o moderadamente altas van de 31 a 100  $\mu\text{M}$  y concentraciones severas son las mayores de 100  $\mu\text{M}$ . Usualmente, la hiperhomocisteinemia intermedia o severa solo ocurre en casos de defectos genéticos en el metabolismo de la homocisteína o insuficiencia renal.<sup>16</sup>

Debido a que la hiperhomocisteinemia es un factor predisponente de trombosis venosa y arterial, diversos centros de salud tienen en cuenta su medición como estudio de trombofilia y el riesgo de recurrencia de trombosis, pero también existen controversias, por lo que se han realizado diversos estudios observacionales como el estudio Mega realizado con 2210 pacientes, de 18 a 70 años que tuvieron un episodio de trombosis en los Países Bajos entre marzo de 1999 y agosto de 2004; en ese tiempo se les realizó seguimiento para verificar las recurrencias y las relaciones con las concentraciones de homocisteína, cisteína y metionina; se concluyó que no hay relación, por lo que no tiene fundamento realizar el seguimiento después del primer episodio de trombosis venosa.<sup>17</sup>

## CONCLUSIONES

La enfermedad trombótica arterial y venosa y la hiperhomocisteinemia tiene múltiples causas, en esta última los determinantes no genéticos actúan principalmente alterando las concentraciones sanguíneas de vitaminas del complejo B implicadas como cofactores en la vía metabólica

homocisteína; las variables genéticas pueden ocasionar hiperhomocisteinemia leve a grave al afectar la actividad de enzimas implicadas directa o indirectamente en el metabolismo de este aminoácido,<sup>18</sup> esto se vio reflejado en nuestra paciente que tuvo un evento isquémico que se consideró secundario a hiperhomocisteinemia por causas nutricionales y genéticas debido a la mutación positiva de MTHFR.

## REFERENCIAS

1. Altuna D, Ceresetto J, Fassi D, Ferro H, et al. Trombofilias. Sociedad Argentina de Hematología.
2. Rubio B, Salazar M, Nava A. Aspectos básicos sobre trombofilia, inflamación y autoinmunidad. 2012; Vol. VII, número 1: 16-20.
3. Stevens SM, Woller SC, Bauer K, Kasthuri R, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 154-164. doi. 10.1007/s11239-015-1316-1.
4. Noroña C. Trombofilias hereditarias. *Rev Cient Cienc Méd* 2015; 18 (1): 43-49.
5. Khan S, Dickerman J. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis J* 2006, 4: 15. doi. 10.1186/1477-9560-4-15.
6. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos G, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-762. doi. 10.1056/NEJM199603213341203.
7. Tinelli C, Di Pino A, Ficulle E, Marcelli S, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor and potential nutraceutical target for certain pathologies. *Front Nutr* 2019; 6. doi. 10.3389/fnut.2019.00049.
8. Lupi-Herrera E, Soto-López ME, Lugo-Dimas AdJ, Núñez-Martínez ME, et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR gene: Homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25: 1076029618780344. doi. 10.1177/1076029618780344.
9. Kumar A, Palfrey H, Pathak R, Kadowitz P, et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab* 2017; 14: 78. doi. 10.1186/s12986-017-0233-z.
10. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1-11.
11. Roddis J. Managing hereditary thrombophilia. *Nurs Times* 2011; 107 (14): 15-7.
12. Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 1991; 48 (3): 536-45.

13. Lupi-Herrera E, Soto-López ME, Lugo-Dimas Adj, Núñez-Martínez ME, et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR gene: Homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25: 1076029618780344. doi. 10.1177/1076029618780344.
14. Undas A, Brożek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost* 2005; 94 (11): 907-915. doi. 10.1160/TH05-05-0313.
15. Soto E. Síndrome trombofílico. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2005; 72 (573): 167-170.
16. Handy D, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis: Diagnosis and treatment. *Curr Atheros Rep* 2003; 5 (4): 276-283. doi. 10.1007/s11883-003-0050-x.
17. Hensen ADO, Lijfering WM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, et al. Hyperhomocysteinaemia and the risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *Br J Haematol* 2019; 187 (2): 219-226. doi. 10.1111/bjh.16075.
18. Castro R, Rivera I, Blom H, Jakobs C, et al. Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinaemia and vascular disease: An overview. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29 (1): 3-20. doi. 10.1007/s10545-006-0106-5.



Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista de Hematología, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Sólo debe ingresar a <https://www.revisionporpares.com/index.php/RHematol/login>, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Luis Villela a: [luisvillela@yahoo.com](mailto:luisvillela@yahoo.com)

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 manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, descripciones, dirección para envío de correspondencia al editor.
2. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.  
Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución, el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.
3. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración enseguida de las referencias bibliográficas.
4. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo de texto.
5. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
6. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
7. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen se proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
8. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
9. **Texto.** Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se trata de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) **Introducción.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
  - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos

los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
- d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias, para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.
- e) **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. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, se agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:26-229.

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 tratara 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.

10. **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 sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

**Revista de Hematología** se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Si tiene dudas puede dirigirse al editor, Dr. Luis Villela, al correo: [luisvillela@yahoo.com](mailto:luisvillela@yahoo.com)



Articles must be sent electronically through the management system OJS (Open Journal System) Nieto Editores of the Journal of Hematology, together with the copyright transfer format (signed by all the authors) and confirm that it is an article unpublished. You just have to enter: <https://www.revisiorporpares.com/index.php/RHematol/login>, register and follow step by step to upload your files, which will be evaluated by pairs. The works not accepted will be returned to the main author by adding a copy to the editor Luis Villela to: [luisvillela@yahoo.com](mailto:luisvillela@yahoo.com)

In the link <https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/> you can find a guide to use the system.

Manuscripts should be made following recommendations of the International Committee de Medical Journal Editors (N Engl J Med 1997;336:309-15) and adjusted to the following guidelines.

1. Sections are ordered in the following form: page title, structures abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.
2. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.  
The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors' identification should be done superscript Arabic numbers.
3. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.
4. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined, in the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.
5. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.
6. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.
7. **Type or articles:** the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research. Editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.
8. **Summary.** The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results an conclusions. Following this, an abstract written in English will be provided.
9. **Abstract.** This is the right translation of the summary to English.
10. **Text.** Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.
  - a) **Introduction.** Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.
  - b) **Material and methods.** Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated

in the experiments (patients or laboratory animals, including controls). Identify methods, devices (name and address of the manufacturer in parentheses) and detailed procedures for others to reproduce the results. Briefly explain formerly published methods which are not widely known, describe new or substantially modified methods, manifesting the reasons why you used them and assessing their limitations. Identify every single medication and chemical product used, with generic name, dose and route of administration.

- c) **Results.** Present them following in a logical sentence. Do not repeat data from tables or figures within the text; just emphasize or summarize the pertinent observations.
- d) **Discussion.** Emphasize new and important aspects of the study. Do not repeat details in the data or other information previously mentioned in other sections. Explain the meaning of the results and their limitations, including their consequences for future research. Establish the connection of the conclusions with the study objectives and refrain from making general statements and making conclusions without support. Suggest a new hypothesis when it is justified.
- e) **References.** Number the references consecutively following the appearance order in the text (identify the references within the text with superscript numbers without parentheses). When the text need punctuation, the reference will ne annotated after the pertinent signs. To refer the name of a journal use abbreviations listed every year in the January number of the Index Medicus. The term "personal communication" should not be used. On the other hand, it is allowed to use the expression "in press" when it refers to an already accepted text by some journal, but when the information comes from texts sent to a journal which has not accepted yet, it should be referred to as "non-published observations". All authors should be mentioned when there are six or less, when there are more, add the words *and cols.* (in the case of national authors) or *et al.* (if foreigners). If the cited article is located in a supplement, add suppl X between the volume and the initial page.

In the case of a journal, bibliographic citations will be ordered in this way:

Torres BG, García RE, Robles DG et al. Late complications of diabetes mellitus of pancreatic origin. *Rev Gastroenterol Mex* 1992;57:226-229.

In the case of books or monographs, reference will be:

Hernández RF. *Anatomy manual*. 2nd edition. Mexico: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

In the case of a book chapter, indicate the author(s) in the chapter, the name of the chapter, city of publishing house, the book's editor, year and pages.

11. **Transfer-of-copyright.** Along with the manuscript, deliver a letter signed by all the authors, with the following paragraph: "The undersigned author(s) transfer all copyrights to the journal, which will be the holder of all submitted material for publication". This transfer will be valid only in the case that the journal publishes the paper. No material can be reproduced without the journal's authorization.
12. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

**Hematología** reserves the right to make changes or include modifications in the study in order of better understanding of such, without modifying its content.

If you have any questions, you can contact the editor, Dr. Luis Villela, at the email: [luisvillela@yahoo.com](mailto:luisvillela@yahoo.com)

## Instrucciones para los autores

### CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO

---

---

---

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES

---

---

---

---

---

---

---

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN REVISTA DE HEMATOLOGÍA, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

LUGAR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_