

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 1** **Alteraciones hematológicas y renales en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin que reciben quimioterapia**  
*Lina María Martínez-Sánchez, Valeria Vásquez-Estrada, Alejandra Morales-Montoya, Yuban Sebastian Cuartas-Agudelo, Daniela Vergara-Yáñez, Mariana Roldán-Isaza, Laura Herrera-Almanza, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas, Ruber Hernando Arias-Correa*
- 8** **Los marcadores sanguíneos se asocian con gravedad y requerimiento de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados por COVID-19**  
*Alejandro García-Suárez, Luis Enrique López-Vilchis, Amara Hazel Solorio-Rivera, Alicia Rivera-Trujillo, Jaime Carranza-Madrigal*
- 15** **Costos de atención médica de la leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en pacientes pediátricos en el sector salud en México**  
*Adolfo Gabriel Hernández-Garduño, Fernando Carlos-Rivera, Therese Aubry de Maraumont, Laura García-Fernández, Luis Miguel Camacho-Cordero, Rosalía Fascinetto-Dorantes, Luis Antonio Meillon-García, Jorge Antonio Guzmán-Caniupan*

**REVISIÓN NARRATIVA**

- 27** **Síndrome VEXAS**  
*Lena Simental-Legarda, Fernando Pérez-Jacobo*



AMEH A.C.

# LXIV

CONGRESO NACIONAL DE  
**HEMATOLOGÍA**

25 AL 28 DE OCTUBRE, MÉRIDA



# Revista de **HEMATOLOGÍA**

**Rev Hematol Mex 2023; 24: enero-marzo**

## **EDITOR EN JEFE**

Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

## **EDITOR OPERATIVO**

Efreen 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**

Mayra OVIEDO-PELL

**Revista de Hematología**, año 24, enero-marzo, 2023, 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.

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

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

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



---

**CONTENIDO**

---

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 1 **Alteraciones hematológicas y renales en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin que reciben quimioterapia**  
*Lina María Martínez-Sánchez, Valeria Vásquez-Estrada, Alejandra Morales-Montoya, Yuban Sebastian Cuartas-Agudelo, Daniela Vergara-Yáñez, Mariana Roldán-Isaza, Laura Herrera-Almanza, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas, Ruber Hernando Arias-Correa*
- 8 **Los marcadores sanguíneos se asocian con gravedad y requerimiento de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados por COVID-19**  
*Alejandro García-Suárez, Luis Enrique López-Vilchis, Amara Hazel Solorio-Rivera, Alicia Rivera-Trujillo, Jaime Carranza-Madrigal*
- 15 **Costos de atención médica de la leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en pacientes pediátricos en el sector salud en México**  
*Adolfo Gabriel Hernández-Garduño, Fernando Carlos-Rivera, Therese Aubry de Maraumont, Laura García-Fernández, Luis Miguel Camacho-Cordero, Rosalía Fascinetto-Dorantes, Luis Antonio Meillon-García, Jorge Antonio Guzmán-Caniupan*

**REVISIÓN NARRATIVA**

- 27 **Síndrome VEXAS**  
*Lena Simental-Legarda, Fernando Pérez-Jacobo*

---

**CONTENTS**

---

**ORIGINAL ARTICLES**

- 1 **Hematological and renal alterations in patients with a diagnosis of Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy**  
*Lina María Martínez-Sánchez, Valeria Vásquez-Estrada, Alejandra Morales-Montoya, Yuban Sebastian Cuartas-Agudelo, Daniela Vergara-Yáñez, Mariana Roldán-Isaza, Laura Herrera-Almanza, Mabel Dahiana Roldán-Tabares, Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas, Ruber Hernando Arias-Correa*
- 8 **Blood markers are related to severity and requiring of mechanic ventilation in hospitalized patients due to COVID-19**  
*Alejandro García-Suárez, Luis Enrique López-Vilchis, Amara Hazel Solorio-Rivera, Alicia Rivera-Trujillo, Jaime Carranza-Madrigal*
- 15 **Costs of medical care of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients in health sector in Mexico**  
*Adolfo Gabriel Hernández-Garduño, Fernando Carlos-Rivera, Therese Aubry de Maraumont, Laura García-Fernández, Luis Miguel Camacho-Cordero, Rosalía Fascinetto-Dorantes, Luis Antonio Meillon-García, Jorge Antonio Guzmán-Caniupan*

**NARRATIVE REVIEW**

- 27 **VEXAS syndrome**  
*Lena Simental-Legarda, Fernando Pérez-Jacobo*



[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v24i1.8499](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i1.8499)

# Alteraciones hematológicas y renales en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin que reciben quimioterapia

## Hematological and renal alterations in patients with a diagnosis of Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy.

Lina María Martínez-Sánchez,<sup>1</sup> Valeria Vásquez-Estrada,<sup>2</sup> Alejandra Morales-Montoya,<sup>2</sup> Yuban Sebastián Cuartas-Agudelo,<sup>2</sup> Daniela Vergara-Yáñez,<sup>2</sup> Mariana Roldán-Isaza,<sup>2</sup> Laura Herrera-Almanza,<sup>3</sup> Mabel Dahiana Roldán-Tabares,<sup>3</sup> Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas,<sup>5</sup> Ruber Hernando Arias-Correa<sup>4</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Conocer las alteraciones hematológicas y renales que ocurren en los pacientes con linfoma de Hodgkin tratados en la ciudad de Medellín, Colombia.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional descriptivo de cohorte retrospectiva, efectuado en una institución de alta complejidad de 2015 a 2018 en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en tratamiento quimioterapéutico basado en cisplatino. Se realizó muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Para el análisis se estimaron frecuencias absolutas y relativas para resumir las variables cualitativas y desviación estándar o rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 81 pacientes. La mediana de edad fue de 36 años. La mediana del valor de creatinina y nitrógeno ureico fue de 0.76 y 13.2 mg/dL, respectivamente. La mediana de hemoglobina fue de 11.9 g/dL, la del valor de leucocitos de 6100/mm<sup>3</sup> y plaquetas de 280,000/mm<sup>3</sup>. Se observó que 32 (39.5%) pacientes tuvieron anemia, 23 (28.3%) infección concomitante, 9 (11.1%) insuficiencia renal aguda y 11 (13.5%) murieron.

**CONCLUSIONES:** El tratamiento con cisplatino se asocia con diferentes reacciones adversas y toxicidad, en este estudio se lograron identificar estos efectos del cisplatino en la terapia contra el linfoma de Hodgkin y, además, el perfil epidemiológico de los pacientes con esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma de Hodgkin; cisplatino; quimioterapia.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To know the hematological and renal alterations that occur in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the city of Medellín, Colombia.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, descriptive, observational cohort study done in a highly complex institution from 2015 to 2018 in patients with a diagnosis of Hodgkin's lymphoma who received cisplatin-based chemotherapy. The sample was calculated using the information collected in the medical records. Absolute and relative frequencies were estimated to summarize the qualitative variables, and standard deviation or interquartile ranges for the quantitative variables.

<sup>1</sup> Bacterióloga, especialista en Hematología. Magíster en Educación.

<sup>2</sup> Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud.

Grupo de Investigación en Salud Clínica y Quirúrgica. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Médica.

<sup>4</sup> Médico. Docente Farmacología. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>5</sup> Médico, especialista en Medicina Interna, especialista en Hematología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

**Recibido:** noviembre 2022

**Aceptado:** enero 2023

### Correspondencia

Lina María Martínez Sánchez  
lina.martinez@upb.edu.co

**Este artículo debe citarse como:** Martínez-Sánchez LM, Vásquez-Estrada V, Morales-Montoya A, Cuartas-Agudelo YS, Vergara-Yáñez D, Roldán-Isaza M, Herrera-Almanza L, Roldán-Tabares MD, Gálvez-Cárdenas KM, Arias-Correa RH. Alteraciones hematológicas y renales en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin que reciben quimioterapia. Rev Hematol Mex 2023; 24 (1): 1-7.

**RESULTS:** Eighty-one patients treated were included. The median age was 36 years. The median value of creatinine and urea nitrogen was 0.76 and 13.2 mg/dL, respectively. Additionally, the median hemoglobin was 11.9 g/dL, the leukocyte value was 6100/mm<sup>3</sup> and platelets 280,000/mm<sup>3</sup>. It was observed that 32 (39.5%) patients had anemia, 23 (28.3%) concomitant infection, 9 (11.1%) acute renal failure, and 11 (13.5%) died.

**CONCLUSIONS:** Cisplatin treatment is associated with different adverse reactions and toxicity, in the present study it was possible to identify these effects of cisplatin in the therapy for Hodgkin's lymphoma and, in addition, the epidemiological profile of patients with this disease.

**KEYWORDS:** Hodgkin's lymphoma; Cisplatin; Drug therapy.

## ANTECEDENTES

El cisplatino es un agente antineoplásico que contiene platino, se considera la piedra angular para el tratamiento de muchos tumores malignos. Sin embargo, las reacciones adversas que puede generar son múltiples y el grado de toxicidad para el paciente puede ser significativo<sup>1,2,3</sup> debido a que su acumulación renal genera efectos tóxicos inicialmente en los túbulos proximales, donde las concentraciones de cisplatino son más altas, pero también puede causar daño glomerular e intersticial. En la práctica clínica, la prevalencia global de nefrotoxicidad inducida por cisplatino se acerca a un tercio de los pacientes tratados y suele aparecer unos 10 días después de iniciar el tratamiento, acompañada de disminución progresiva de la función renal evidenciada por disminución de la tasa de filtración glomerular y aumento de las concentraciones séricas de creatinina, urea, sodio y potasio.<sup>4-7</sup>

En la actualidad existen varios esquemas de tratamiento basados en platino, es una de las estrategias de rescate más utilizadas para los pacientes con linfoma de Hodgkin, neoplasia hematológica derivada de las células B y cuando

es recidivante o resistente antes del trasplante autólogo de células madre.<sup>8,9,10</sup> Algunas de las complicaciones más frecuentes relacionadas con la administración del cisplatino son el síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal, defectos en la capacidad de concentración renal y microangiopatía trombótica.<sup>1,11,12,13</sup>

Los mecanismos conocidos subyacentes a la nefrotoxicidad inducida por cisplatino incluyen apoptosis, autofagia, daño en el ácido desoxirribonucleico nuclear y mitocondrial y producción de especies reactivas de oxígeno. Debido a que limita la dosis de cisplatino, a menudo se reduce o se interrumpe el tratamiento después de la nefrotoxicidad, lo que puede aumentar el riesgo de recurrencia o progresión de la enfermedad.<sup>14</sup>

En términos hematológicos, el cisplatino se ha visto relacionado específicamente con leucopenia y trombocitopenia, complicaciones reportadas en más del 80% de los pacientes tratados con este agente en diversos estudios; sin embargo, aún hay discusión en cuanto a la relación entre la dosis del cisplatino, su acumulación y las alteraciones hematológicas.<sup>1,11,12,13</sup>



El objetivo de este estudio es conocer las alteraciones hematológicas y renales que ocurren en los pacientes con linfoma de Hodgkin tratados en la ciudad de Medellín, Colombia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo que incluyó pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin que habían recibido tratamiento quimioterapéutico con cisplatino atendidos en una institución de tercer nivel de complejidad de 2015 a 2018. Como parte de los criterios de inclusión se tuvieron en cuenta pacientes de uno y otro sexo y todas las edades. Se efectuó muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

La fuente de información para este estudio fue secundaria, a partir de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con linfoma de Hodgkin que recibieron tratamiento quimioterapéutico con cisplatino. Esta información se obtuvo por medio de un formulario creado por el equipo de investigación. Los datos obtenidos se almacenaron en una base de datos elaborada por medio del programa Excel.

Se estableció un análisis univariado de acuerdo con los objetivos específicos descritos, por medio de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y por medio de desviación estándar o rangos intercuartílicos (en caso de mediana) para las variables cuantitativas.

Este trabajo contó con la aprobación ética de las instituciones participantes, se clasificó como una investigación sin riesgo según la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

## RESULTADOS

Se incluyeron 81 pacientes con diagnóstico oncológico y en quimioterapia, atendidos en una

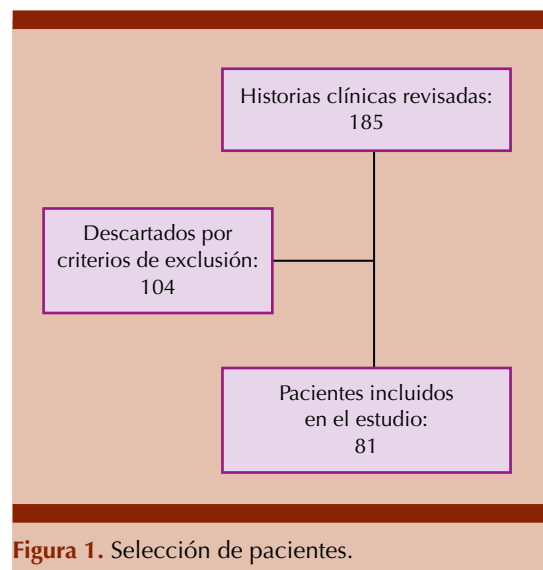
institución de alta complejidad. La mediana de edad fue de 36 años (límites: 26-53). **Figura 1**

Respecto a la ocupación de los pacientes, el 38.2% (n = 31) era independiente, un 22.2% (n = 18) empleado, el 12.3% (n = 10) estudiante y un 11.1% (n = 9) desempleado; el 16% (n = 13) de los pacientes no contaba con esta información en la historia clínica. En relación con el Sistema de Seguridad Social en Salud el 46.9% (n = 38) pertenecía al régimen contributivo.

En cuanto a la edad al momento del diagnóstico la mediana fue de 32 años (límites: 14-77), la terapia prescrita con más frecuencia fue la ABVD (clorhidrato de doxorubicina [Adriamycin], sulfato de bleomicina, sulfato de vinblastina y dacarbazina) con un 61.7% (n = 50); el 49.3% (n = 40) tuvo recaídas durante su tratamiento.

### Cuadro 1

El 3.7% (n = 3) de los pacientes requirió hemodiálisis durante el tratamiento oncológico, en ninguna historia clínica se encontró registrado que los pacientes estuvieran en diálisis peritoneal ni que les efectuaran trasplante renal como medidas terapéuticas.



**Figura 1.** Selección de pacientes.

**Cuadro 1.** Características relacionadas con el tratamiento oncológico

Variable	Porcentaje (núm.)
<b>Recaídas</b>	
Sí	49.3 (40)
No	40.7 (33)
Sin datos	9.8 (8)
<b>Número de recaídas</b>	
1-3	92.5 (37)
4-6	7.5 (3)
<b>Terapia recibida</b>	
ABVD	61.7 (50)
ICE	12.3 (10)
Brentuximab	7.4 (6)
DHAP	6.2 (5)
RCHOP	2.5 (2)
R-EPOCH	1.2 (1)
RCVP	1.2 (1)
Sin datos	7.4 (6)

ABVD: clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin), sulfato de bleomicina, sulfato de vinblastina y dacarbazina; ICE: ifosfamida, carboplatino y fosfato de etopósido; DHAP: dexametasona, citarabina y cisplatino; RCHOP: rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina), sulfato de vincristina (Oncovin) y prednisona; R-EPOCH: rituximab, fosfato de etopósido, prednisona, sulfato de vincristina (Oncovin), ciclofosfamida y clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina); RCVP: rituximab, ciclofosfamida, sulfato de vincristina y prednisona.

Los síntomas más frecuentes fueron la astenia y la adinamia, cada uno con un 44.4% (n = 36), los otros síntomas se muestran en el **Cuadro 2**.

Respecto a los estudios paraclínicos pudo observarse que las medianas se encontraban en el rango de normalidad. **Cuadro 3**

Las complicaciones principales en estos pacientes fueron anemia, infección concomitante e insuficiencia renal aguda con un 39.5% (n = 32), 28.4% (n = 23) y 11.1% (n = 9), respectivamente. El 13.5% (n = 11) falleció durante el tratamiento.

**Cuadro 2.** Síntomas de los pacientes con diagnóstico oncológico

Síntomas (n)	Sí % (núm.)	No % (núm.)	Sin datos % (núm.)
Astenia	44.4 (36)	46.9 (38)	8.6 (7)
Adinamia	44.4 (36)	48.1 (39)	7.4 (6)
Fiebre	32.1 (26)	56.8 (46)	11.1 (9)
Pérdida de peso	39.5 (32)	44.4 (36)	16 (13)
Alopecia	39.5 (32)	79 (64)	17.3 (14)
Náuseas	14.8 (12)	64.2 (52)	21 (17)
Hiporexia	13.6 (11)	66.7 (54)	19.8 (16)

## DISCUSIÓN

En el estudio realizado por Lo Presti y su grupo en pacientes con cáncer de cuello uterino que recibían quimioterapia reportaron un promedio de creatinina de 0.93 mg/dL observando que los valores se mantuvieron en rango de normalidad, dato similar al encontrado en este estudio con promedio de 0.8 mg/dL.<sup>1</sup>

Respecto al recuento de glóbulos blancos en este estudio el promedio fue de  $6.1 \times 10^3/\mu\text{L}$  en comparación con el promedio en el estudio realizado por Lo Presti y su grupo, en el que el promedio fue de  $5.55 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; ambos se encontraron en el rango de normalidad.<sup>1</sup>

En cuanto a los síntomas observados en el estudio, los más prevalentes fueron la astenia y la adinamia, cada uno con un 44.4% (n = 36), mientras que en el estudio realizado por Szturz y colaboradores,<sup>15</sup> los síntomas más frecuentes durante la quimioterapia fueron mucositis y leucopenia con 49 y 46%, respectivamente. Además, en ese mismo estudio, en relación con las complicaciones luego del tratamiento encontraron anemia, nefrotoxicidad e infección en el 20, 9 y 6%, respectivamente, en comparación con este estudio, en el que se observó que un 39.5% de los pacientes tuvo anemia, el 28.3% infección concomitante y el 11.1% insuficiencia renal agu-

**Cuadro 3.** Paraclínicos de los pacientes con diagnóstico oncológico

Estudios paraclínicos	Mediana (IQR)
<b>Función renal</b>	
Creatinina, mg/dL	0.8 (0.6-0.9)
BUN, mg/dL	13.3 (9.9-20.1)
Volumen urinario, mL/kg/h	0.8 (0.6-2.5)
Recuento de eritrocitos x 10 <sup>6</sup> /μL	4.1 (3.3-4.5)
Hemoglobina, g/dL	12 (9.5-13.7)
Hematócrito, %	33 (26-39.5)
<b>Índices eritrocitarios</b>	
Volumen corpuscular medio (VCM), fL	83.5 (73.5-87)
Hemoglobina corpuscular media (HCM), pg	27 (22.3-28.8)
Concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC), g/dL	32.7 (31.8-33.4)
Ancho de distribución eritrocitaria (ADE), %	18.7 (15-20.8)
Leucocitos x10 <sup>3</sup> /μL	6.1 (4-8.3)
Neutrófilos x10 <sup>3</sup> /μL	3.9 (1.8-6.7)
Neutrófilos, %	72 (58-81.9)
Eosinófilos x10 <sup>3</sup> /μL	0.1 (0-0.1)
Eosinófilos, %	1 (0.4-2.5)
Basófilos x10 <sup>3</sup> /μL	0 (0-0.1)
Basófilos, %	0.3 (0.07-0.6)
Linfocitos x10 <sup>3</sup> /μL	0.7 (0.1-1.7)
Linfocitos, %	17 (10.1-30)
Monocitos x10 <sup>3</sup> /μL	0.4 (0.3-0.7)
Monocitos, %	7.9 (5.9-11.5)
Plaquetas x10 <sup>3</sup> /μL	280 (204-371)

da, lo que refleja aumento de las complicaciones posteriores al tratamiento en el estudio.

En cuanto a las combinaciones de la terapia, se evidencia que todas las terapias que los pacientes recibieron combinaban el cisplatino con otros fármacos, y en el estudio realizado por Sleijfer y colaboradores<sup>16</sup> mencionan que el cisplatino solo se ha prescrito en esquemas de quimioterapia combinada, con base en la sinergia del platino con otros agentes establecidos en experimentos, pero es de resaltar que el valor del cisplatino en el tratamiento

de enfermedades hematológicas y tumores malignos parece limitado en comparación con otros agentes.

Al tener en cuenta las variables previamente analizadas, es importante resaltar que las alteraciones renales ocasionadas por el cisplatino se encuentran en aproximadamente el 25-35% de los pacientes después de una dosis única de cisplatino,<sup>17-20</sup> a pesar de la prevención durante la administración de la terapia y cursos de tratamiento. Además, el cisplatino induce lesión renal aguda en aproximadamente el 20 y el 30% de los

pacientes, mientras que la hipomagnesemia se manifiesta en el 40 al 100% de éstos. Los factores de riesgo conocidos de toxicidad renal inducida por cisplatino son: edad avanzada, comorbilidades, concentraciones bajas de albúmina, enfermedad renal preexistente y administración concurrente de medicamentos nefrotóxicos.<sup>17,21</sup>

## CONCLUSIONES

El cisplatino es uno de los agentes anticancerígenos más efectivos y ampliamente prescrito en el tratamiento de tumores sólidos. Se ha administrado ampliamente para tratar diferentes tipos de neoplasias, incluidos cáncer de cabeza y cuello, pulmón, ovario, leucemia, mama, cerebro, riñón y testículo. En general, el cisplatino y otros compuestos a base de platino se consideran fármacos citotóxicos que destruyen las células cancerosas al dañar el ADN, inhibir la síntesis y la mitosis del ADN e inducir la muerte celular por apoptosis.<sup>22</sup> Sin embargo, la quimioterapia con cisplatino también se asocia con efectos secundarios que incluyen principalmente daños nefrotóxicos y hematológicos. Además, algunos pacientes tuvieron síntomas como astenia y adinamia, efectos adversos durante la terapia, como anemia, infección concomitante e insuficiencia renal aguda. Por tanto, las terapias de combinación de cisplatino con otros fármacos son una práctica común en el tratamiento de cánceres humanos, por lo que varios estudios han sugerido que otros compuestos combinados con cisplatino constituyen el mejor enfoque terapéutico para superar la resistencia a los medicamentos y reducir los efectos secundarios indeseables.

## REFERENCIAS

- Lo Presti AC, Aular Y, Morales L, Payares E. Reacciones adversas renales y hematológicas producidas por cisplatino y carboplatino con concurrente radioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino. *Salus* 2008; 12 (1): 17-22.
- Guan J, Zhang Y, Li Q, Zhang Y, Li L, Chen M, et al. A meta-analysis of weekly cisplatin versus three weekly cisplatin chemotherapy plus concurrent radiotherapy (CRT) for advanced head and neck cancer (HNC). *Oncotarget* 2016; 7 (43): 70185-70193. doi: 10.18632/oncotarget.11824.
- San Martín R, Suárez E, Olfos P, Escudero P, Rojas L, Larraiguibel R, et al. Cáncer cervicouterino en estadio IB2: tratamiento con radioquimioterapia concomitante y cirugía. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68 (6): 447-457. doi: 10.4067/S0717-75262003000600001.
- Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A Systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oncologist* 2017; 22 (5): 609-619. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0319.
- Sánchez-González PD, López-Hernández FJ, López-Novoa JM, Morales AI. An integrative view of the pathophysiological events leading to cisplatin nephrotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 2011; 41 (10): 803-21. doi: 10.3109/10408444.2011.602662.
- Xiang X, Guo C, Tang C, Cai J, Dong Z. Epigenetic Regulation in kidney toxicity: insights from cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2019; 39 (2): 152-58. doi: 10.1016/j.seminephrol.2018.12.005.
- Quintanilha JCF, Saavedra KF, Visacri MB, Moriel P, Salazar LA. Role of epigenetic mechanisms in cisplatin-induced toxicity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 137: 131-42. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.03.004.
- Sorigue M, Sancho JM, Pineda A, García O, Lopez D, Moreno M, et al. Incidence and prognostic significance of nephrotoxicity in patients receiving eshap as salvage therapy for lymphoma. *Leuk Res* 2017; 58: 98-101. doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.001.
- Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32 (31): 3490-6. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9593.
- Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* 2019; 184 (1): 45-59. doi: 10.1111/bjh.15614.
- Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol* 2018; 31 (1): 15-25. doi: 10.1007/s40620-017-0392.
- Oosting SF, Chen TWW, Huang SH, Wang L, Waldron J, Gilbert R, et al. A comparison of weekly versus 3-weekly cisplatin during adjuvant radiotherapy for high-risk head and neck cancer. *Oral Oncol* 2016; 59: 43-49. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.05.016.
- Herrero D, Marí A, Merino M, Boquera ML, Jiménez V. Perfil de toxicidad y adherencia del esquema farmacoterapéutico gemcitabina-carboplatino en cáncer de pulmón no microcítico. *Farm Hosp* 2011; 35 (6): 298-304.
- Godoy Torso N, Pereira JKN, Visacri MB, Vasconcelos PENS, Loren P, Saavedra K, et al. Dysregulated microRNAs as biomarkers or therapeutic targets in cisplatin-induced

- nephrotoxicity: A Systematic review. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (23): 12765. doi: 10.3390/ijms222312765.
15. Szturz P, Wouters K, Kiyota N, Tahara M, Prabhaskar K, Noronha V, Adelstein D, Van Gestel D, Vermorken JB. Low-dose vs. high-dose cisplatin: lessons learned from 59 chemoradiotherapy trials in head and neck cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 86. doi: 10.3389/fonc.2019.00086.
  16. Sleijfer DT, Meijer S, Mulder NH. Cisplatin: a review of clinical applications and renal toxicity. *Pharm Weekbl Sci* 1985; 7 (6): 237-44. doi: 10.1007/BF01959196.
  17. Trendowski MR, El Charif O, Dinh PC Jr, Travis LB, Dolan ME. Genetic and modifiable risk factors contributing to cisplatin-induced toxicities. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (4): 1147-1155. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2244.
  18. Desilets A, Adam JP, Soulières D. Management of cisplatin-associated toxicities in bladder cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2020; 14 (3): 286-92. doi: 10.1097/SPC.0000000000000505.
  19. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci* 2007; 334 (2): 115-24. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31812dfe1e.
  20. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oncologist* 2017; 22 (5): 609-619. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0319.
  21. Quintero-Sierra Y, Hernández-Padrón C. Linfoma no hodgkiniano parecido al Burkitt: presentación de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2016; 32 (2): 265-271.
  22. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014; 740: 364-78. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v24i1.8694](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i1.8694)

## Los marcadores sanguíneos se asocian con gravedad y requerimiento de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados por COVID-19

### Blood markers are related to severity and requiring of mechanic ventilation in hospitalized patients due to COVID-19.

Alejandro García-Suárez,<sup>1</sup> Luis Enrique López-Vilchis,<sup>2</sup> Amara Hazel Solorio-Rivera,<sup>3</sup> Alicia Rivera-Trujillo,<sup>4</sup> Jaime Carranza-Madrigal<sup>1</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar la asociación que existe entre marcadores sanguíneos y la gravedad por COVID-19.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional, analítico, de casos y controles, retrospectivo, transversal, efectuado con expedientes de pacientes hospitalizados por COVID-19 con RT-PCR positiva del 1 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2021. Se obtuvo estadística descriptiva y analítica, se usaron medidas de tendencia central y otros métodos, como prueba t de Student para comparar variables numéricas continuas y  $\chi^2$  para variables categóricas.

**RESULTADOS:** De 687 expedientes revisados, la mayoría de los pacientes eran hombres, con media de edad de 56.4 años; todas las variables de marcadores sanguíneos, como alteraciones en los leucocitos, dímero D, proteína C reactiva, ferritina y hemotipo se asociaron con mayor probabilidad de requerimiento de ventilación mecánica invasiva y muerte.

**CONCLUSIONES:** En pacientes con COVID-19 con RT-PCR positiva con requerimiento de hospitalización para apoyo ventilatorio, las concentraciones alteradas de leucocitos, dímero D, proteína C reactiva y ferritina sérica se asocian contundentemente con un riesgo incrementado de requerir ventilación mecánica invasiva y de muerte.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; proteína C reactiva; ferritina; leucocitos; ventilación mecánica invasiva.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the association between blood markers and severity due to COVID-19.

**MATERIALS AND METHODS:** Observational, analytical, case-control, retrospective, cross-sectional study was done with records of hospitalized patients with COVID-19 with positive RT-PCR from January 1<sup>st</sup>, 2021 to December 31<sup>st</sup>, 2021. Descriptive and analytical statistics were obtained, measures of central tendency were used and other methods such as Student's t-test to compare continuous numerical variables and  $\chi^2$  for categorical variables.

**RESULTS:** Of 687 files reviewed, most patients were male, with a mean age of 56.4 years; all blood marker variables such as leukocyte alterations, D-dimer, C-reactive protein, ferritin and hemotype were associated with a greater probability of requiring invasive mechanical ventilation and death.

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

<sup>2</sup> Médico residente de tercer año de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Médico residente de primer año de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Médica adscrita al Departamento de Hematología.

Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán, México.

**Recibido:** octubre 2022

**Aceptado:** diciembre 2022

#### Correspondencia

Alicia Rivera Trujillo  
alitruso@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

García-Suárez A, López-Vilchis LE, Solorio-Rivera AH, Rivera-Trujillo A, Carranza-Madrigal J. Los marcadores sanguíneos se asocian con gravedad y requerimiento de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados por COVID-19. Rev Hematol Mex 2023; 24 (1): 8-14.

**CONCLUSIONS:** In COVID-19 patients with positive RT-PCR requiring hospitalization for ventilatory support, altered levels of leukocytes, D-dimer, C-reactive protein and serum ferritin are strongly associated with an increased risk of requiring invasive mechanical ventilation and death.

**KEYWORDS:** COVID-19; C-reactive protein; Ferritin; Leukocytes; Invasive mechanical ventilation.

## ANTECEDENTES

La pandemia actual de COVID-19 es causada por el virus SARS-CoV-2 que pertenece a la familia de los coronavirus,<sup>1</sup> virus ARN de sentido positivo que pertenecen a la familia *Coronaviridae* y al orden *Nidovirales*.<sup>2</sup> El SARS-CoV-2 tiene la capacidad de infectar principalmente a las células epiteliales de las vías respiratorias través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II.<sup>3</sup>

Entre las alteraciones de laboratorio más comúnmente observadas destacan la linfopenia en más del 90% de los pacientes hospitalizados en algunas series de casos (Goyal y su grupo, 2020);<sup>4</sup> también se describe elevación de la proteína C reactiva, dímero D, deshidrogenasa láctica, ferritina, transaminasas hepáticas, con disminución de albúmina y plaquetas,<sup>5</sup> así como alteraciones de los leucocitos, del 20 al 40% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 tiene leucopenia y del 3 al 24% tiene leucocitosis. La linfopenia (conteo de linfocitos menor de 1100 células/ $\mu$ L) se observó en el 30 al 75% de los pacientes con COVID-19.<sup>6</sup> Un índice neutrófilos-linfocitos elevado se ha identificado como marcador de mortalidad intrahospitalaria y enfermedad grave. Los linfocitos reactivos pueden verse en muchas infecciones virales incluyendo COVID-19, pudiendo persistir hasta la segunda semana de la infección.<sup>7</sup>

Las anormalidades en la coagulación de pacientes con infección por SARS-CoV-2 se han reportado en un gran número de estudios y esto la distingue de otras coagulopatías asociadas con coagulación intravascular diseminada. Las concentraciones elevadas de dímero D ( $> 1000$  ng/mL) y tiempos incrementados de protrombina se han visto en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en comparación con controles. Los pacientes con enfermedad grave tuvieron concentraciones más altas que los no graves y esto sirvió de marcador pronóstico para identificar a pacientes que requirieran una intervención terapéutica temprana.<sup>8</sup>

En general, la mayor parte de los estudios concluye que los grupos sanguíneos del sistema ABO no influyen en el desenlace de pacientes con infección por SARS-CoV-2 y, por tanto, que no están relacionados con la mortalidad. Sin embargo, hay unos pocos estudios que encontraron una relación entre grupos sanguíneos y la evolución de COVID-19 que fueron consistentes en sus resultados, reportando mayor riesgo de desenlaces desfavorables en los grupos sanguíneos no-O comparados con el grupo sanguíneo O.<sup>9</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, de casos y controles, retrospectivo, transversal unicéntrico, realizado con expedientes clínicos completos

de pacientes hospitalizados con COVID-19 mayores de 18 años del 1 de enero de 2021 al 31 de diciembre de 2021 en el Hospital General de Morelia Dr. Miguel Silva, Michoacán, México, con medición de RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 y captada por el servicio de Epidemiología. No se incluyeron pacientes que no contaran con los resultados de laboratorio de interés para el estudio o que tuvieran expedientes incompletos. El objetivo principal del estudio fue determinar la asociación que existe entre marcadores sanguíneos y la gravedad por COVID-19 en pacientes del Hospital General de Morelia Dr. Miguel Silva. Los objetivos secundarios fueron describir los principales hallazgos de marcadores sanguíneos, como proteína C reactiva, número total de leucocitos, dímero D, grupo sanguíneo, ferritina y su asociación con el desenlace de pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR; determinar la asociación entre marcadores sanguíneos, como proteína C reactiva, número total de leucocitos, dímero D, grupo sanguíneo, ferritina y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR y conocer los principales factores implicados, como edad, sexo, marcadores sanguíneos en pacientes ingresados por COVID-19 con RT-PCR.

### Variables

Las variables principales de estudio fueron el sexo, grupo sanguíneo, factor Rh, si el paciente se encontraba con ventilación mecánica invasiva, el desenlace, cuenta total de leucocitos, dímero D, PCR y ferritina.

### Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar y rango. Para los promedios de variables numéricas se utilizó la prueba de t de Student pareada y no pareada en función de los datos analizados. Para el análisis de las variables

categorías se utilizó la prueba  $\chi^2$ . Para calcular la probabilidad de asociación de las variables hematológicas con la gravedad de COVID-19 se calculó razón de momios con intervalo de compatibilidad del 95%, se consideraron significativos valores de p menores de 0.05. Para establecer asociación entre variables numéricas continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Los datos obtenidos se colocaron en una hoja de recolección de datos y se procesaron en el paquete estadístico SPSS23.

## RESULTADOS

Este estudio incluyó 687 expedientes de pacientes con RT-PCR positiva, comprendidos del 1 de enero al 31 de diciembre de 2021, de donde se obtuvieron los datos mostrados en el **Cuadro 1**, que describe por sexo y edad una comparación entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, observándose predominio de hombres en cada uno de los grupos y, en cuanto a la edad, se observa que, a mayor edad, hubo mayor probabilidad de requerimiento de ventilación mecánica.

El **Cuadro 2** muestra una comparación entre los distintos desenlaces en relación con la edad y el sexo, encontrándose mayormente hombres en cada uno de los grupos, además, donde se observa que a mayor edad existe mayor riesgo de desenlace fatal.

Se compararon los distintos marcadores sanguíneos estudiados en cuanto a gravedad (requerimiento o no de ventilación mecánica invasiva) y desenlaces (altas y muertes).

En la **Figura 1** se observan las concentraciones promedio de leucocitos y de dímero D al ingreso hospitalario, comparadas en cuanto a requerimiento de ventilación mecánica invasiva, pudiendo observarse una clara diferencia con concentraciones más altas en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva.

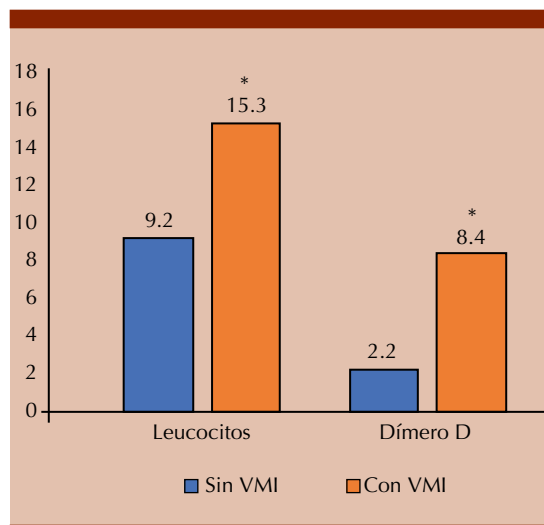


**Cuadro 1.** Características de la población establecida clasificada por requerimiento de ventilación mecánica invasiva

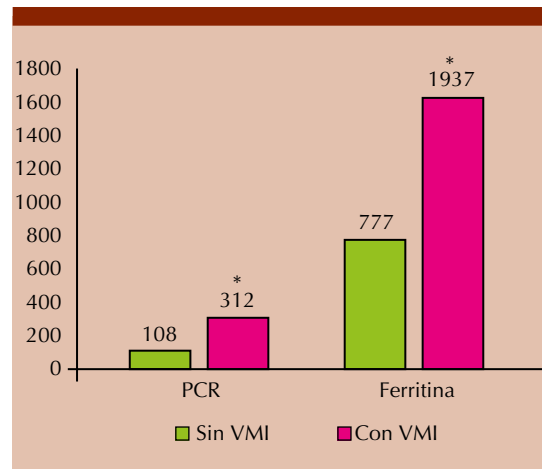
	Con ventilación mecánica invasiva (n = 242)		Sin ventilación mecánica invasiva (n = 445)		Total (n = 687)	
	Hombres n = 144	Mujeres n = 98	Hombres n = 260	Mujeres n = 185	Hombres n = 404	Mujeres n = 283
Edad (años)	60.3 ± 13.64		53.9 ± 15.06		56.4 ± 15	

**Cuadro 2.** Características de la población establecida clasificada por desenlace

	Muerte (n = 269)		Alta (n = 418)		Total (n = 687)	
	Hombres n = 166	Mujeres n = 103	Hombres n = 238	Mujeres n = 180	Hombres n = 404	Mujeres n = 283
Edad (años)	61.4 ± 14.15		52.8 ± 14.33		56.4 ± 15	



**Figura 1.** Alteraciones al ingreso hospitalario de leucocitos y dímero D en relación con requerimiento o no de ventilación mecánica invasiva (VMI). Los valores se expresan en las concentraciones plasmáticas promedio; las concentraciones de leucocitos se expresan en  $10^3/\text{mL}$  y las de dímero D en  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . \*  $p \leq 0.05$ .



**Figura 2.** Alteraciones al ingreso hospitalario de proteína C reactiva y ferritina en relación con requerimiento o no de ventilación mecánica invasiva (VMI). Los valores de PCR y ferritina se expresan en cifras promedio de concentraciones plasmáticas. \*  $p \leq 0.05$ .

En la **Figura 2** se describen los valores promedio de proteína C reactiva y ferritina al ingreso hospitalario en relación con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, que si bien

se observan concentraciones más altas en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, en ambos grupos, se encuentran en promedio alterados respecto a lo normal (proteína C reactiva  $< 18 \text{ mg}/\text{L}$  y ferritina  $< 200 \mu\text{g}/\text{L}$ ).

La **Figura 3** muestra una comparación en cuanto al porcentaje de valores anormales en los distintos marcadores sanguíneos al ingreso hospitalario en razón del requerimiento de ventilación mecánica, observándose en todos los marcadores mayor porcentaje de anomalía en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, aunque al momento de comparar las concentraciones de ferritina, los resultados fueron muy similares.

La **Figura 4** expresa la razón de momios calculada respecto al riesgo de requerimiento de ventilación mecánica, observándose que en todos los marcadores, mientras más alterados se encuentran, mayor riesgo se observa de requerimiento de ventilación mecánica, esto mayormente observado en las concentraciones de proteína C reactiva y de ferritina.

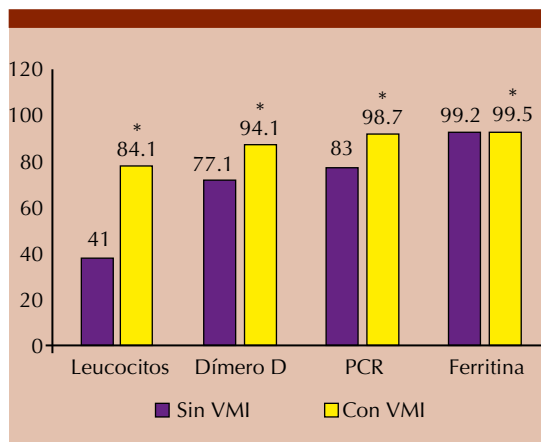
### DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observó que las concentraciones aumentadas en promedio y porcentaje de

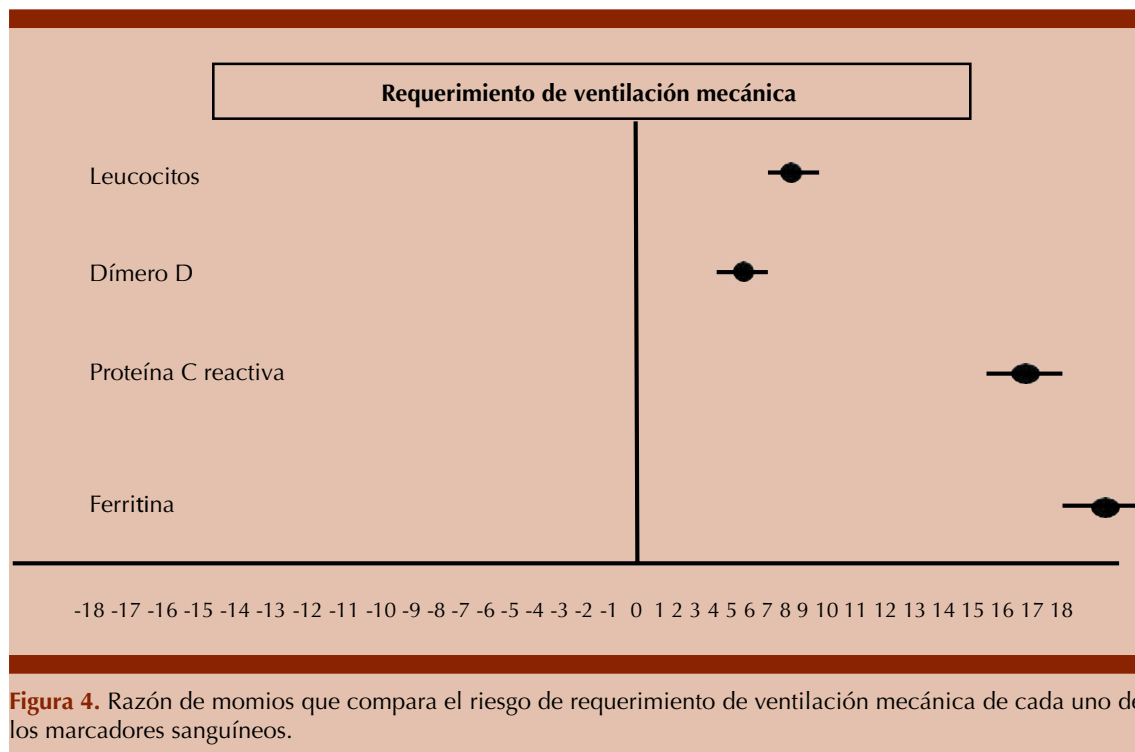
anormalidad del número total de leucocitos, de dímero D, de proteína C reactiva y de ferritina sérica se asociaron con mayor mortalidad, mientras que las concentraciones normales de los mismos se vincularon con un egreso hospitalario por mejoría. Específicamente en el número total de leucocitos, lo reportado en algunas series de casos, como la de Qin y su grupo (2020) con una muestra de 452 pacientes, Ruan y colaboradores (2020) con una muestra de 150 pacientes encontraron concentraciones elevadas de leucocitos en hasta un 23.5% de los casos, mientras que en este estudio se encontró hasta un 84% de anomalías en un grupo de pacientes como los que requirieron ventilación mecánica, mientras que en los pacientes que no requirieron se encontró un 41% de anomalías; este mayor porcentaje podría explicarse de dos posibles maneras, una es la menor muestra de pacientes respecto a este estudio y la segunda es que al tratarse de un hospital de referencia estatal, en nuestra población de estudio posiblemente se incluyeron pacientes con mayor gravedad que los observados en otras unidades hospitalarias.

Los valores de dímero D elevado se observaron hasta en un 75% y en desenlaces fatales hasta en un 95%, con hallazgos similares de elevación.<sup>1,7,9</sup>

Las concentraciones de proteína C reactiva se encontraron elevadas en todos los grupos, estos resultados coinciden con los reportados en otras series de casos, como la de Huang y colaboradores (2020) que incluyó 99 pacientes, la de Fan y su grupo (2020) que incluyó 67 pacientes, Liu y su grupo (2020) con 78 pacientes, Qian y colaboradores (2020) de 91 pacientes y Qin y su grupo (2020) de 452 pacientes; en todas ellas se observó elevación significativa de la PCR, reportada incrementada hasta en un 86% de las muestras. La ferritina sérica es otro marcador sérico comúnmente medido en varias series y los hallazgos de este estudio son similares a los reportados por la serie de Ruan y su grupo



**Figura 3.** Comparación en cuanto al porcentaje de anomalía en marcadores sanguíneos entre requerimiento o no de ventilación mecánica invasiva (VMI) al ingreso.  
\*  $p \leq 0.05$ .



(2020) de 150 pacientes, en la que se observó aumento de las concentraciones de ferritina tanto en supervivientes como no supervivientes, como lo encontrado en este trabajo. Otra serie relevante es la de Qin y su grupo (2020) de 452 pacientes en la que se encontraron concentraciones elevadas en pacientes con enfermedad severa y no severa.

Los principales factores implicados observados en este estudio en cuanto a edad y sexo fueron que el sexo masculino resultó el más afectado y es que predominantemente fue el más observado en cada uno de los grupos, hallazgos que coinciden con la revisión de Chen y su grupo (2021) que incluyó 1266 pacientes, en la que el sexo predominante fue el masculino en el caso de los pacientes hospitalizados y complicados, mientras que en los no hospitalizados los resultados fueron similares en ambos sexos; estos hallazgos también se han observado en series

como la realizada por Jin y su grupo (2020) que, además, encontró que de manera independiente a la edad, ser de sexo masculino condicionaba mayor riesgo de peores desenlaces.

En cuanto a los hallazgos relacionados con la edad, en este estudio se observó que los peores desenlaces y mayor gravedad (requerimiento de ventilación mecánica invasiva) se observaron en edades más avanzadas, la media de la edad en este estudio y la observación mencionada anteriormente se correlacionan con otros hallazgos descritos, como en la revisión de Jin y su grupo (2020) donde la media de edad fue de 51.8 años (en este trabajo fue de 56.4 años), y en revisiones como la de Rahman y colaboradores (2020) donde se observa aumento de los casos de muerte en mayores de 70 años y, a mayor edad, se observó mayor riesgo de hospitalización y de ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

## CONCLUSIONES

En pacientes con COVID-19 con RT-PCR positiva que requirieron hospitalización para apoyo ventilatorio, se observó que las concentraciones alteradas de leucocitos, dímero D, proteína C reactiva y ferritina sérica se asocian contundentemente con un riesgo incrementado de requerir ventilación mecánica invasiva y de muerte.

## REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 597-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
2. Fehr AR, Perlman S. Coronavirus: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; 1282: 1-23. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7>.
3. Triggler CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag E, Hadi HA, Sultan AA. A comprehensive review of viral characteristics, transmission, pathophysiology, immune response, and management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a basis for controlling the pandemic. *Frontiers Immunol* 2021; 12: 631139. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.631139>.
4. Gennaro FD, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbutto V, Veronese N, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 (8): 2690. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>.
5. Massachusetts General Hospital. 2021 [en línea]. [Fecha de consulta 10 de abril de 2022]. Accesible en: <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/aspectos-hematol%C3%B3gicos-durante-el-COVID-19.pdf>.
6. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, Issaian A, et al. Evidence for structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *J Proteome Res* 2020; 19 (11): 4455-4469. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00606.
7. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2020; 8: 36. doi: 10.1186/s40560-020-00453-4.
8. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur Respir J* 2020; 56: 2001608. doi: 10.1183/13993003.01608-2020.
9. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png M, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol* 2020; 99: 2113-2118. doi: 10.1007/s00277-020-04169-1.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v24i1.8885](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i1.8885)

# Costos de atención médica de la leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en pacientes pediátricos en el sector salud en México\*

## Costs of medical care of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients in health sector in Mexico.

Adolfo Gabriel Hernández-Garduño,<sup>1</sup> Fernando Carlos-Rivera,<sup>2</sup> Therese Aubry de Maraumont,<sup>4</sup> Laura García-Fernández,<sup>5</sup> Luis Miguel Camacho-Cordero,<sup>4</sup> Rosalía Fascinnetto-Dorantes,<sup>1</sup> Luis Antonio Meillon-García,<sup>6</sup> Jorge Antonio Guzmán-Caniupan<sup>3</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar los costos de atención institucional en pacientes pediátricos mexicanos con leucemia linfoblástica aguda resistentes o en recaída.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Cuestionario prediseñado que se aplicó a diez expertos institucionales para conocer los costos de atención médica de rutina: consultas médicas, exámenes de laboratorio y gabinete, atención en urgencias, sala general y terapia intensiva. Los costos relacionados con el esquema de tratamiento IDA-FLAG (idarubicina, fludarabina, citarabina y factor estimulante de colonias), costos de eventos adversos y los costos de atención en etapa terminal.

**RESULTADOS:** Los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda resistentes o en recaída no respondedores en comparación con el grupo de respondedores reportaron los siguientes costos en pesos mexicanos: costos de rutina \$689,817 *versus* \$172,088; costo del esquema IDA-FLAG \$176,938 *versus* \$208,010; gasto total anual de \$380,099 y de \$941,516, respectivamente. En los pacientes no respondedores el costo de cuidado terminal fue de \$74,760.

**CONCLUSIONES:** Los costos totales se incrementan tres veces más en el grupo de no respondedores en comparación con los pacientes respondedores. Éste es el primer estudio enfocado en determinar los costos asociados con la atención de pacientes pediátricos mexicanos con leucemia linfoblástica aguda resistentes o en recaída. Deben considerarse terapias innovadoras para la atención de la leucemia linfoblástica aguda.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia linfoblástica aguda; niños; manejo de la enfermedad; costos de la atención médica; México; recurrencia; inducción de la remisión.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the costs of public institutional care in Mexican pediatric patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia.

**MATERIALS AND METHODS:** A pre-designed questionnaire was administered to ten institutional experts to ascertain the costs of routine medical care: medical consultations, laboratory and other tests, emergency care, general ward, and intensive care attention. The costs related to the IDA-FLAG treatment scheme (idarubicin, fludarabine, cytarabine and colony-stimulating factor), costs of adverse events (AEs) and costs related to end-of-life care.

\* El estudio fue financiado por Amgen México, incluidos los servicios de redacción de escritura médica (manuscritos y póster).

<sup>1</sup> Departamento Área Médica.

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

<sup>3</sup> Departamento de Acceso.

AHS Health Consulting, SAS de CV, Ciudad de México, México.

<sup>4</sup> Departamento de Acceso.

<sup>5</sup> Departamento Área Médica.

Amgen México, SA de CV, Ciudad de México, México.

<sup>6</sup> Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México.

**Recibido:** septiembre 2022

**Aceptado:** noviembre 2022

### Correspondencia

Jorge Antonio Guzmán Caniupan  
Jorge.guzman@ahs-mex.com

### Este artículo debe citarse como:

Hernández-Garduño AG, Carlos-Rivera F, Aubry de Maraumont T, García-Fernández L, Camacho-Cordero LM, Fascinnetto-Dorantes R, Meillon-García LA, Guzmán-Caniupan JA. Costos de atención médica de la leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en pacientes pediátricos en el sector salud en México. Rev Hematol Mex 2023; 24 (1): 15-26.

**RESULTS:** Pediatric patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia non-responders compared to the responder group reported the following costs in Mexican pesos: routine costs \$689,817 vs \$172,088; cost of the IDA-FLAG scheme \$176,938 vs \$208,010; total annual expenditure of \$380,099 and \$941,516, respectively. In non-responders patients, the cost of terminal care was \$74,760.

**CONCLUSIONS:** Total health care costs in pediatric patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia increase three times more in non-responders compared to responders. This is the first study focused on determining the costs associated with the care of Mexican pediatric patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. Innovative therapies should be considered to treat acute lymphoblastic leukemia.

**KEYWORDS:** Acute lymphoblastic leukemia; Child; Disease management; Health care cost; Mexico; Recurrence; Remission induction.

## ANTECEDENTES

La leucemia es el decimoquinto cáncer más comúnmente diagnosticado y la undécima causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo.<sup>1</sup> La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más común en la infancia, con prevalencia de hasta el 25% de todos los cánceres en niños menores de 15 años.<sup>2</sup> La leucemia linfoblástica aguda representa una importante carga para la salud pública debido a los años potenciales de vida perdidos y a su importancia como el cáncer pediátrico más común.<sup>3</sup> En la Ciudad de México para los años 2006-2007, se estimó una tasa media anual estandarizada de leucemia linfoblástica aguda de 49.5 por millón de niños.<sup>4</sup> Aunque la leucemia linfoblástica aguda es curable, en muchas partes del mundo no se tiene acceso a los tratamientos modernos. En los países industrializados, entre 8 y 9 de cada 10 niños que padecen leucemia linfoblástica aguda se consideran supervivientes a largo plazo y se curan,<sup>5</sup> pero estos resultados difieren notablemente en los países en desarrollo.<sup>6</sup> Jiménez-Hernández y su grupo<sup>7</sup> reportan los resultados del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños

mexicanos con diagnóstico *de novo*, menores de 16 años entre 2006 y 2010 con el protocolo Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) 00-01, atendidos en un hospital de la seguridad social de la Ciudad de México. De los 302 niños estudiados, el 51.7% fueron de alto riesgo, reportando una tasa de supervivencia global del 63.9%, con seguimiento promedio de 3.9 años.

A pesar del considerable progreso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de la infancia, la recaída de la enfermedad es un problema persistente y difícil de resolver.<sup>8</sup> En la Ciudad de México, Jiménez-Hernández y colaboradores<sup>7</sup> reportan una tasa de recaída de leucemia linfoblástica aguda en niños del 26.2%, en un periodo de seguimiento promedio de 3.9 años. El principal factor asociado con la recaída fue un recuento de leucocitos  $> 100 \times 10^9/L$ . La enfermedad mínima residual en la leucemia linfoblástica aguda se refiere a la presencia de células leucémicas residuales tras el logro de la remisión completa, pero por debajo del límite de detección mediante la evaluación morfológica convencional. Hasta dos tercios de los niños pueden mostrar enfermedad mínima

residual detectable después de la terapia de inducción, dependiendo del subtipo biológico y del método de detección. Los pacientes con enfermedad mínima residual detectable tienen mayor probabilidad de recaída. La enfermedad mínima residual se ha revelado como el predictor independiente más fuerte del resultado individual de los pacientes y es decisiva para la estratificación del riesgo. Sin embargo, es un deficiente sustituto del efecto del tratamiento en el resultado a largo plazo a nivel de estudios, con la inminente necesidad de estudios con distribución al azar para probar la eficacia de las intervenciones adaptadas a la enfermedad mínima residual.<sup>9</sup> Otros factores reportados con el mal pronóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda son: un mal estado nutricional,<sup>10</sup> bajo nivel socioeconómico<sup>11</sup> y factores genéticos.<sup>12</sup>

Existen algunos estudios que reportan los costos de atención médica de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Liu y su grupo<sup>13</sup> reportan en Shanghai un gasto total promedio por niño con leucemia linfoblástica aguda de 3694.58 dólares estadounidenses (USD). El gasto hospitalario total promedio por paciente fue de 7299 USD, de los cuales los costos de los medicamentos y las pruebas de laboratorio representaron el 40.5 y el 21.5%, respectivamente. Kaul y colaboradores<sup>14</sup> reportan que los costos de atención de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital Infantil de Salt Lake City, Utah, durante el primer año de atención, incrementaron de 24,197 USD en 1998 a 37,924 USD en 2012.

Jaime-Pérez y su grupo<sup>15</sup> reportan los costos de hospitalización por leucemia linfoblástica aguda en la infancia en un grupo de pacientes de bajos ingresos atendidos en un Hospital Universitario del noreste de México. El costo promedio reportado por día fue de 239 USD y el costo promedio por estancia de 2246 USD. El costo total de hospitalización por paciente/año

fue de 3038 USD para los pacientes con riesgo estándar y de 5991 USD para los de alto riesgo.

Hasta el momento en una revisión de la bibliografía no se identificaron estudios que reporten los costos de atención de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída (R/R).

El objetivo de este estudio fue determinar los costos de atención institucional en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda R/R y comparar los costos de los pacientes respondedores con respecto a los no respondedores al tratamiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El costo de la enfermedad es un tipo de estudio económico conocido comúnmente como una evaluación económica parcial. Su objetivo principal es identificar y cuantificar todos los costos de atención de una enfermedad. En este estudio se utilizó el enfoque de incidencia, que considera el cálculo de costos por ciclos de vida de casos nuevos diagnosticados en un año en particular, proporcionando una línea basal contra la cual pueden evaluarse nuevas intervenciones. Conforme a la perspectiva del estudio, se evaluaron exclusivamente los costos directos médicos con un horizonte temporal de un año.

Se elaboró un protocolo de investigación, que permitió establecer los diferentes segmentos de las etapas de atención, para determinar el costeo de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda R/R.

### Diseño de cuestionario

Se diseñó un cuestionario en línea (OnlineEncuesta®)<sup>16</sup> con un experto en el área (LM), enfocado en conocer la práctica clínica habitual institucional en la atención de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistente o

en recaída (LLA R/R). Se contactó a un grupo de 10 expertos institucionales en la indicación terapéutica de interés en pacientes pediátricos con LLA R/R. Los criterios de inclusión fueron: ser hematólogo pediatra, contar con al menos cinco años de experiencia en la atención de pacientes con LLA R/R y trabajar en una institución pública del sector salud. Durante los meses de julio y agosto de 2021, se realizó una invitación a cada uno de los médicos, explicándoles la naturaleza del estudio. Tras la aceptación de los médicos a participar, se envió correo electrónico con la liga que les permitió el acceso a la plataforma electrónica. Posterior a responder el cuestionario, sus respuestas fueron revisadas para identificar valores faltantes o fuera de rango y se programó contacto telefónico para obtener la información faltante o revisar los datos aparentemente fuera de rango. Toda la información de los cuestionarios electrónicos se capturó en un archivo prediseñado en formato de Microsoft Excel®.

#### Definición de respondedor

Se consideró LLA respondedor al paciente que con el tratamiento muestra la desaparición clínica de enfermedad detectable, recuperación hematológica, disminución de los blastos en médula ósea –a menos del 5%–, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) o citometría de flujo menor a  $10^{-5}$ .<sup>17</sup>

#### Categorías de costos

Todos los costos reportados en pesos mexicanos (MXN) se obtuvieron para pacientes pediátricos como respondedores y no respondedores LLA R/R.

#### Costos de atención médica de rutina

Se estimaron estratificando a los pacientes pediátricos con LLA R/R con o sin respuesta al

tratamiento. Se consideraron los siguientes rubros: consultas médicas con el médico tratante y otros especialistas, exámenes de laboratorio, de gabinete y otros exámenes, atención en el servicio de urgencias, costos por atención hospitalaria en sala general y en terapia intensiva. La estimación del costo total por año se calculó como el porcentaje de pacientes que recibe la atención de rutina, multiplicado por el número de veces al año en que ocurre dicha atención, multiplicado por el costo unitario del recurso. Los costos de estos rubros se obtuvieron de los costos unitarios publicados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el Diario Oficial de la Federación (DOF), para el año 2021.<sup>18</sup> Estos costos unitarios se consideran habitualmente en México representativos del Sector Salud.

#### Costo del esquema de tratamiento IDA-FLAG

Se estimó el costo de tratamiento del esquema IDA-FLAG (idarubicina más fludarabina, Ara-C o citarabina y factores estimulantes de colonias FEC-G filgrastim) reportado como el esquema de tratamiento más prescrito a pacientes con LLA R/R, tanto respondedores como no respondedores. El costo total por ciclo se obtuvo de la multiplicación de la dosis por paciente, por aplicación (infusión), número de días de aplicación y el costo de la presentación (costo por miligramos o unidad equivalente de la presentación). La dosis se obtuvo mediante revisión de la bibliografía,<sup>19,20</sup> el número de aplicaciones por ciclo se obtuvo de las entrevistas a profundidad y el costo de los medicamentos a través del Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios y Obra Pública (PAAASOP 2021).<sup>21</sup> El costo unitario de infusión por ciclo se obtuvo de los costos operativos sustantivos del IMSS solicitados a través de INAI,<sup>22</sup> el cual desglosa el componente de aplicación “quimioterapia”, descontando el costo de los medicamentos, actualizado por inflación del periodo enero de 2019 y agosto de 2021 multiplicado por el



número de infusiones por ciclo, con lo que se obtiene el costo total por concepto de infusión.

### Costos de eventos adversos

Se determinaron los costos de los eventos adversos que, de acuerdo con la revisión de la bibliografía, se han reportado para este esquema en pacientes pediátricos, así como los costos de administración (costos de infusión). A cada evento adverso reportado (neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril, sepsis, infecciones oportunistas por hongos, mucositis)<sup>19,20</sup> se le asignó un código del Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) obtenido del libro *Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS 2017*.<sup>23</sup> Se obtuvo el peso relativo del GRD, ponderado por el costo médico-técnico de referencia (CMTR), también conocido como costo estándar, actualizado por el factor de inflación entre enero de 2018 y agosto de 2021, reportado por la calculadora de inflación del Instituto Nacional de Estadística y Geografía.<sup>24</sup> Finalmente, dicho producto fue ponderado por el porcentaje de pacientes que padecerán un evento adverso grado 3 o más.<sup>19,20</sup>

### Costos de atención en etapa terminal

Para estimar los costos de atención en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en etapa terminal, se obtuvieron los egresos hospitalarios por defunción y los días totales de estancia hospitalaria por año, para los años 2008 a 2017, mediante los *Cubos Dinámicos de Egresos Hospitalarios para el Sector Salud* (IMSS, ISSSTE, SSA, PEMEX, SEDENA, SEMAR y otros),<sup>25</sup> el promedio de días de estancia de los pacientes con LLA por año se obtuvo dividiendo el total de días de estancia por defunción entre los egresos hospitalarios. El total de defunciones en el mismo periodo se obtuvo mediante consulta en la página electrónica del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) para los mismos años.<sup>26</sup> Para estimar el porcentaje de

muertes de LLA a nivel hospitalario se dividió el total de egresos hospitalarios por defunción por año entre el total de defunciones. El costo promedio ponderado del cuidado terminal se obtuvo multiplicando el costo unitario día/cama por el promedio de días de estancia hospitalaria y ponderado por la proporción de defunciones de la enfermedad a nivel hospitalario del periodo considerado.

### Análisis estadístico

Para cada una de las variables continuas se obtuvieron los valores mínimos y máximos, valores promedios y medianas. Para las variables nominales o categóricas se obtuvieron las frecuencias o proporciones.

## RESULTADOS

Los costos anuales totales estimados para la atención de rutina en los pacientes no respondedores fueron de \$689,817 en comparación con \$172,088 en el grupo de respondedores.

### Cuadro 1

Los montos estimados por rubro de gasto y su proporción con respecto al total de costos en los pacientes respondedores en comparación con los no respondedores fueron los siguientes: Consulta por médico tratante ambos grupos (\$27,708; 16.1% vs \$27,708; 4%), consulta médica con otros especialistas (\$21,828; 12.7% vs \$36,657; 5.3%), exámenes de laboratorio (\$10,769; 6.3% vs \$10,982; 1.6%), exámenes de gabinete (\$5976; 3.5% vs \$5208; 0.8%), atención de urgencias (\$3740; 2.2% vs \$19,967; 2.9%), hospitalización en sala general (\$83,579; 48.6% vs \$556,481; 80.7%) y terapia intensiva (\$18,488; 10.7% vs \$32,814; 4.8%).

El costo total de la administración del esquema IDA-FLAG, incluyendo el gasto de los medicamentos, costos de administración (infusión) y los eventos adversos asociados con el esquema

**Cuadro 1.** Costos de atención de rutina a nivel ambulatorio y hospitalario

	Porcentaje de pacientes	Núm. de consultas, exámenes, días de hospitalización, visita a urgencias	Costo unitario promedio	Costo total año* (MXN)
<b>A. Costos de atención ambulatoria-médico tratante</b>				
Con respuesta al tratamiento	100	12	\$2,309	\$27,708
Sin respuesta al tratamiento	100	12		\$27,708
<b>B. Costos de atención ambulatoria-otros médicos especialistas<sup>†</sup></b>				
Con respuesta al tratamiento	16	61.7	\$2,208	\$21,828
Sin respuesta al tratamiento	12.8	91.2	\$1,868	\$36,657
<b>C. Costos de atención ambulatoria exámenes de laboratorio<sup>‡</sup></b>				
Con respuesta al tratamiento	33.1	171	\$190	\$10,769
Sin respuesta al tratamiento	38.7	150	\$189	\$10,982
<b>D. Costos de atención ambulatoria-exámenes de gabinete<sup>§</sup></b>				
Con respuesta al tratamiento	14.3	18	\$2,323	\$5,976
Sin respuesta al tratamiento	8.9	25	\$2,339	\$5,208
<b>E. Costos de atención hospitalaria-atención de urgencia</b>				
Con respuesta al tratamiento	44	2.6	\$3,258	\$3,740
Sin respuesta al tratamiento	71.5	8.6		\$19,967
<b>F. Costos de atención hospitalaria-hospitalización en piso general</b>				
Con respuesta al tratamiento	37.3	24.2	\$9,272	\$83,579
Sin respuesta al tratamiento	63	95.3		\$556,481
<b>G. Costos de atención-hospitalización en terapia intensiva</b>				
Con respuesta al tratamiento	4.9	8.6	\$44,154	\$18,488
Sin respuesta al tratamiento	9.1	8.2		\$32,814
<b>H. Costo total atención de rutina</b>				
	Atención ambulatoria (A + B + C + D)	Atención hospitalaria (E + F + G)		Costo total anual (MXN)
Con respuesta al tratamiento	\$66,281	\$105,807		\$172,088
Sin respuesta al tratamiento	\$80,555	\$609,262		\$689,817

\* La estimación del costo total año se calculó como el porcentaje de pacientes que reciben la atención de rutina, multiplicado por el número de veces que lo requieren en el año, multiplicado por el costo unitario del recurso.

<sup>†</sup> 19/16 especialidades distintas en pacientes respondedores/no respondedores.

<sup>‡</sup> 24/23 exámenes de laboratorio distintos en pacientes respondedores/no respondedores.

<sup>§</sup> 13/15 exámenes de gabinete distintos en pacientes respondedores/no respondedores.

MXN: pesos mexicanos.

**Fuente:** Elaboración propia con datos del panel de expertos y de costos unitarios en tercer nivel de atención en el IMSS 2021.<sup>18</sup>

fue de \$176,938 en los pacientes no respondedores y de \$208,010 en los respondedores (**Cuadro 2**). El gasto en medicamentos en pacientes respondedores fue de \$36,950 (tres

ciclos) y en los no respondedores de \$12,317 (un ciclo), con un costo por infusión de \$9668 en los pacientes respondedores y de \$3219 en los no respondedores. El costo de los eventos

**Cuadro 2.** Costo total esquema IDA-FLAG en pacientes pediátricos

Medicamentos del esquema (costo de la presentación MXN) <sup>19,20,21</sup>	Dosis por paciente <sup>19,20</sup>	Aplicaciones por ciclo	Dosis total	Costo total por ciclo (MXN)
Idarubicina - 5 mg. Envase con frasco ampula con liofilizado con 5 mL (1 mg/mL) [\$645.22]	10 mg/m <sup>2</sup>	3	30.9 mg	\$3,987
Fludarabina - 10 mg. Envase con 15 comprimidos (\$6,318.56)	30 mg/m <sup>2</sup>	4	123.6 mg	\$5,206
Citarabina - 500 mg. Envase frasco ampula (\$128.98)	2 g/m <sup>2</sup>	4	8.2 g	\$2,126
G-CSF filgrastim 300 µg. Envase 5 frascos ampula (\$968.13)	300 µg/m <sup>2</sup>	5	1,545 mg	\$997
Costo de medicamentos en respondedores	<b>\$36,950</b>	Costo de medicamentos en no respondedores		<b>\$12,317</b>
Costo de infusión en respondedores*	<b>\$9,668</b>	Costo de infusión en no respondedores*		<b>\$3,219</b>
Eventos adversos esquema IDA-FLAG <sup>19,20</sup> (GRD asociado con el evento adverso [EA]-PR) <sup>23</sup>	Costo GRD para 2021 <sup>†</sup> (PR x CMTR x inflación <sup>24</sup> )	Pacientes con EAs grado 3 o más <sup>19,20</sup>	Costo EAs	
Neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril (GRD 810, PR:1.869152)	\$102,909	94.2%	\$96,940	
Sepsis (GRD 871, PR:3.0030903)	\$165,339	11.1%	\$18,353	
Infecciones oportunistas por hongos (GRD 867, PR: 1.4164825)	\$77,986	11.1%	\$8,634	
Mucositis (GRD 157, PR: 1.8485319)	\$101,774	36.8%	\$37,453	
Costos EAs pacientes respondedores o no respondedores				\$161,402
Costo total pacientes respondedores	\$208,010	Costo total pacientes no respondedores		\$176,938

\* El costo de infusión igual a \$644 MXN se obtuvo de los costos operativos sustantivos solicitados a través de INAI, Anexo a la Solicitud núm. 0064100241120-2,<sup>22</sup> el cual desglosa el componente de aplicación “quimioterapia” equivalente a \$7133 MXN descontando \$6558 MXN que corresponden a la adquisición de medicamentos, actualizado por inflación del periodo de enero de 2019 a agosto de 2021, que es igual a 11.9%; el número de infusiones por ciclo fueron cinco, lo que da un costo total por concepto de infusión de \$3219 MXN (5\*\$644 MXN).

<sup>†</sup> El costo GRD ajustado a 2021 se obtuvo de la multiplicación del peso relativo (PR), del costo médico-técnico de referencia (CMTR) equivalente a \$46,860.53 y del factor de inflación del periodo comprendido entre enero de 2018 y agosto de 2021, igual a 1.1749.

EAs: eventos adversos; GRD: grupo relacionado con el diagnóstico; MXN: pesos mexicanos.

Fuentes: Mustafa O, et al.<sup>19</sup> Yılmaz Bengoia Ş, et al.<sup>20</sup> PAAASOP 2021,<sup>21</sup> Consulta INAI,<sup>22</sup> GRD IMSS 2017.<sup>23</sup>

<sup>‡</sup> INEGI calculadora inflación.<sup>24</sup>

adversos asociados alcanzó \$161,402 en ambos grupos de pacientes.

Los costos de atención en etapa terminal a nivel hospitalario se calcularon multiplicando el promedio de días de estancia hospitalaria de los pacientes (16.2 días) para el periodo de 10 años (2008 a 2017) por el costo día/cama en sala general reportada por el IMSS (\$9304) y ponderado por porcentaje promedio de muertes a nivel hospitalario (49.6%). El costo promedio

ponderado estimado del cuidado terminal a nivel hospitalario fue de \$74,760. **Cuadro 3**

El gasto total durante un año de los pacientes pediátricos LLA R/R que responden al tratamiento fue de \$380,099, de los cuales el 45.2% está relacionado con los costos de atención de rutina (\$172,089) y el 54.8% (\$208,010) restante se asocia con el costo del uso del esquema IDA-FLAG. En los pacientes no respondedores los costos totales de atención por año alcanzaron

\$941,516, de los cuales el costo de atención de rutina alcanzó \$689,818, que representa el 73.3% del gasto. El costo del esquema IDA-FLAG fue de \$176,938 (18.8%). El costo hospitalario de cuidados terminales representó \$74,760 (7.9%). **Cuadro 4**

**DISCUSIÓN**

Éste sería el primer reporte de la bibliografía que describe los costos de atención de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda resistentes o en recaída (LLA R/R) atendidos en instituciones públicas del Sector Salud en México.

Se observaron diferencias importantes en los costos estimados de atención de rutina entre los pacientes pediátricos con LLA R/R que responden

(\$172,088) en comparación con los pacientes no respondedores (\$689,817), esto representa una diferencia de costos cuatro veces mayor en el grupo de los pacientes no respondedores. Los rubros que mostraron diferencias en ambos grupos fueron la consulta con otros especialistas, atención de urgencias y hospitalización en sala general en terapia intensiva. La variable atención de hospitalización en sala general fue el factor que tuvo mayor contribución de los costos en los pacientes no respondedores (\$556,481; 80.7%) en comparación con los pacientes respondedores (\$83,579; 48.6%) y con contribución de casi el doble, pero en términos de montos 6.6 veces menor en el grupo respondedor.

En relación con los costos de la administración del esquema IDA-FLAG, se observó gran hetero-

**Cuadro 3.** Costos de atención en etapa terminal de pacientes pediátricos

Año	(A)* Egresos hospitalarios por defunción	(B)* Total de días de estancia por defunción	(C= B/A) Promedio de días de estancia	(D) Total de defunciones†	(E=A/D) Porcentaje de muertes en hospital
2008	285	4392	15.4	451	63.2
2009	304	5094	16.8	498	61
2010	253	4152	16.4	487	52
2011	287	4650	16.2	567	50.6
2012	214	3499	16.4	591	36.2
2013	280	4622	16.5	634	44.2
2014	295	4722	16.0	650	45.4
2015	278	4568	16.4	627	44.3
2016	235	3603	15.3	610	38.5
2017	226	3781	16.7	660	34.2
(F) Promedio de días de estancia hospitalaria (columna C) periodo 2008-2017					16.2
(G) Costo unitario día/cama‡					\$9,304
(H=F*G) Costo total por estancia hospitalaria si el egreso es por defunción					\$150,724
(I) Promedio de defunciones por leucemia linfoblástica aguda que ocurren en hospitales públicos periodo 2008-2017 (columna E)					49.6%
(J=H*I) Costo promedio ponderado de los cuidados paliativos a nivel hospitalario					\$74,760

**Fuente:** Dirección General de Información, Secretaría de Salud, cubos de egresos institucionales.<sup>25</sup>

† INEGI Mortalidad, defunciones registradas, 2008-2017.<sup>26</sup>

‡ Costos unitarios IMSS 2021.<sup>18</sup>

**Cuadro 4.** Costo total anual de atención en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda resistentes o en recaída (LLA R/R)

		Pacientes con respuesta a tratamiento (MXN)	Pacientes sin respuesta a tratamiento (MXN)
A. Costo total atención de rutina	Atención ambulatoria	\$66,281 (17.4%)	\$80,555 (8.6%)
	Atención hospitalaria	\$105,808 (27.8%)	\$609,263 (64.7%)
B. Costo esquema IDA-FLAG*	Atención hospitalaria	\$208,010 (54.8%)	\$176,938 (18.8%)
C. Costo de atención etapa terminal	Atención hospitalaria	NA	\$74,760 (7.9%)
Costo total anual de atención en pacientes pediátricos con LLA R/R (A + B + C)			
Atención ambulatoria		\$66,235 (17.4%)	\$80,555 (8.6%)
Atención hospitalaria		\$313,818 (82.6%)	\$860,961 (91.4%)
Total		\$380,099	\$941,516

\* Idarubicina, fludarabina, citarabina y factor estimulante de colonias.  
 MXN: pesos mexicanos.

geneidad de opciones de tratamiento reportadas por los médicos participantes para el manejo de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en recaída o resistentes, lo que dificultó en su momento el análisis de costos relacionados con el tratamiento en este grupo de pacientes. Posterior a una revisión sistemática de la bibliografía enfocada en las opciones de esquemas o protocolos de tratamiento se identificaron los siguientes esquemas: IDA-FLAG, BFM, Dana-Farber Cancer Institute y St. Jude Children's Research Hospital, pero solo se lograron identificar, para el esquema de IDA-FLAG, reportes de eventos adversos grado 3 o más, por lo que se consultó y confirmó con los médicos participantes el uso del esquema en estos pacientes y, tras consenso, se procedió a costear el tratamiento IDA-FLAG de acuerdo con los lineamientos de manejo institucional reportado por los médicos.

Es importante destacar que la diferencia observada en los costos de administración del esquema IDA-FLAG entre los pacientes no respondedores y respondedores (\$176,938 vs. \$208,010) estuvo relacionada con el número de ciclos de tratamiento administrados que fue, un ciclo en el grupo de pacientes no respondedores, en

comparación con tres ciclos en los pacientes respondedores.

En relación con los costos de cuidado terminal, éstos solamente se estimaron en los pacientes no respondedores alcanzando un total de \$74,760.

Cuando se comparan los costos totales anuales estimados entre los dos grupos de tratamiento, se observan diferencias entre los pacientes respondedores comparados con los no respondedores (\$380,099 vs \$941,516); en otras palabras, los costos totales se incrementan tres veces más en el grupo de pacientes no respondedores en comparación con los respondedores. Asimismo, se observan diferencias en las distribuciones de los costos: mientras que en el grupo de pacientes respondedores el 54.8% (\$208,010) estuvo relacionado con los costos del tratamiento del esquema IDA-FLAG, en el caso de los pacientes no respondedores el 73.3% (\$689,818) fueron costos del manejo de rutina.

Un supuesto de este estudio es el hecho de que los pacientes con LLA R/R al menos tienen supervivencia de un año y por este motivo se consideró el horizonte temporal de un año. La

supervivencia de estos pacientes depende de la realización de un trasplante de médula ósea, procedimiento que por diversos motivos tiene importantes limitaciones para su realización.

Algo muy relevante de estos resultados es haber podido contrastarlos con reportes previos, pero, como se comentó, no existen en la bibliografía estudios de costos de la atención en pacientes pediátricos con LLA R/R, ya que la bibliografía reporta estudios de costo-efectividad asociados con comparación de medicamentos prescritos en pacientes pediátricos con LLA R/R<sup>27,28</sup> o estudios de costos realizados en pacientes pediátricos y adultos.<sup>29,30</sup>

Consideramos conveniente comentar que haber realizado este estudio de costos mediante la aplicación de cuestionarios para conocer la práctica clínica institucional en la atención de este grupo de pacientes con un tipo específico de cáncer en la edad pediátrica nos permitió estimar los costos de atención en ellos, pero una estrategia más conveniente hubiera sido realizar un análisis retrospectivo de expedientes de los pacientes con esta condición clínica o realizar un análisis prospectivo de seguimiento. Cualquiera de estas dos estrategias de abordaje permite definir los costos relacionados con la atención de los pacientes. Otro aspecto relevante que no se consideró entre los objetivos de esta investigación es la estimación de costos indirectos, un aspecto que tendría que abordarse en futuras investigaciones. No podemos dejar de mencionar que los médicos reportaron un abordaje de manejo multidisciplinario de tipo integral en el que se incluye la atención de cuidados paliativos en estos pacientes. Consideramos que una forma parcial de abordar el tema en este estudio fue mediante la estimación de los costos de atención en la etapa terminal, pero otros aspectos relacionados con la atención y medicamentos que se manejan desde la perspectiva de los cuidados paliativos y su atención institucional también deberían considerarse en investigaciones futuras.

Para mejorar los resultados de los pacientes con LLA R/R es necesario mejorar la comprensión biológica de los mecanismos de recaída y resistencia a los fármacos, la identificación de objetivos moleculares, mediante el estudio de la genética de las células leucémicas y del huésped, la estratificación precisa del riesgo, con la medición de la enfermedad mínima residual y el desarrollo de nuevos fármacos y enfoques terapéuticos.<sup>31</sup>

## CONCLUSIONES

Esperamos que este primer estudio de la estimación de los costos de atención en los pacientes pediátricos mexicanos con LLA R/R sea de utilidad para tener un conocimiento de los costos que representan en este grupo importante de pacientes, los cuales, en caso de tener un diagnóstico y tratamiento oportuno, tienen alta probabilidad de curación de esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Lyengar V, Shimanovsky A. Leukemia. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment [PDQ(R)]: Health Professional Version, in PDQ Cancer Information Summaries. Updated on February 6, 2020: Bethesda (MD).
3. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control* 2015; 26 (11): 1627-42. doi: 10.1007/s10552-015-0657-6.
4. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011; 11: 355. doi: 10.1186/1471-2407-11-355.
5. Rivera GK, Ribeiro RC. Improving treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in developing countries through technology sharing, collaboration and partnerships. *Expert Rev Hematol* 2014; 7 (5): 649-657. doi:10.1586/17474086.2014.949233.
6. Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, Mansour A. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96 (1): 108-116. doi: 10.1016/j.jpmed.2018.07.013.

7. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García HM, Dueñas-González MT, et al. Survival of Mexican children with acute lymphoblastic leukaemia under treatment with the protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 576950. doi: 10.1155/2015/576950.
8. Jaime-Pérez, JC. El problema de la recaída en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia. *Rev Hematol Mex* 2017; 18 (1): 1-3.
9. Contreras Yametti GP, Ostrow TH, Jasinski S, Raetz EA, Carroll WL, Evensen NA. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: Current practice and future directions. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (8): 1847. doi:10.3390/cancers13081847.
10. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A. Leukaemia and nutrition. I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 1989; 13 (10): 899-906. doi: 10.1016/0145-2126(89)90043-x.
11. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ponce-de-León S. Nutritional status and socio-economic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11: 52-5. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(1998)78:11+<52::aid-ijc15>3.0.co;2-3.
12. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control* 2015; 26 (11): 1627-42. doi: 10.1007/s10552-015-0657-6.
13. Liu Y, Chen J, Tang J, Ni S, Xue H, Pan C. Cost of childhood acute lymphoblastic leukemia care in Shanghai, China. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (4): 557-62. doi: 10.1002/pbc.22127.
14. Kaul S, Korgenski EK, Ying J, Ng CF, Smits-Seemann RR, Nelson RE, et al. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med* 2016; 5 (2): 221-9. doi: 10.1002/cam4.583.
15. Jaime-Pérez JC, Fernández LT, Jiménez-Castillo RA, Colunga-Pedraza JE, Padilla-Medina JR, Mancías-Guerra C, et al. Hospitalization rate and costs in acute lymphoblastic leukemia of childhood in a low-income group: Financial impact in Northeast Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (12). doi: 10.1002/pbc.26673.
16. Enuvo GmbH, Seefeldstrasse 25, 8008 Zurich, Switzerland. <https://www.onlineencuesta.com/>.
17. Protocolo de manejo para pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica no tratados previamente. Hospital Infantil de México, Federico Gómez. <http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclincasHIM/LeuAguLinfoblastica.pdf>.
18. Instituto Mexicano del Seguro Social. Secretaría del Honorable Consejo Técnico. ACUERDO número ACDO.AS3. HCT.301120/310.PDF dictado por el H. Consejo Técnico, en sesión ordinaria de 30 de noviembre de 2020, relativo a la Aprobación de los Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica actualizados al año 2021. Diario Oficial de la Federación 28/12/2020. [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5608945&fecha=28/12/2020](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5608945&fecha=28/12/2020).
19. Mustafa O, Abdalla K, AlAzmi AA, Elimam N, Abrar MB, Jastaniah W. FLAG/FLAG-IDA regimen for children with relapsed/refractory acute leukemia in the era of targeted novel therapies. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25 (8): 1831-1838. doi: 10.1177/1078155218817816.
20. Yılmaz Bengoç Ş, Ataseven E, Kızmaçoğlu D, Demir Yenigürbüz F, Erdem M, Ören H. FLAG Regimen with or without idarubicin in children with relapsed/refractory acute leukemia: Experience from a Turkish pediatric hematology center. *Turk J Haematol* 2017; 34 (1): 46-51. doi: 10.4274/Tjh.2015.0411.
21. Secretaría de Hacienda. Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios y Obra Pública (PAAASOP 2021). <https://procura-compranet.hacienda.gob.mx/paasopdashboard/->.
22. Instituto Nacional de Transparencia Acceso a la Información y Protección de Datos Personales (INAI). Solicitud de consulta pública, No. 0064100241120-2. <https://home.inai.org.mx/>.
23. Arroyave LMG, Ramírez NRF, Amador VL. Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS 2017. Instituto Mexicano del Seguro Social. <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/profesionalesSalud/economia/Libro-GRD2017.pdf>.
24. INEGI. Calculadora de Inflación. <https://www.inegi.org.mx/app/indicesdeprecios/calculadorainflacion.aspx>.
25. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Cubos dinámicos de Egresos Hospitalarios. Sector Salud (SSa, IMSS, IMSS-Oportunidades, ISSSTE, PEMEX, SEDENA, SEMAR, Otros). Instituciones Públicas morbilidad. 2008 a 2017. [http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std\\_egresoshospitalarios.html](http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std_egresoshospitalarios.html).
26. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Mortalidad, defunciones registradas, 2008-2017. <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/>.
27. Sarkar RR, Gloude NJ, Schiff D, Murphy JD. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111 (7): 719-726. doi: 10.1093/jnci/djy193.
28. Wakase S, Teshima T, Zhang J, Ma Q, Watanabe Y, Yang H, et al. Cost-Effectiveness analysis of tisagenlecleucel for the treatment of pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Transplant Cell Ther* 2021; 27 (3): 241.e1-241.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2020.12.023.
29. Walton M, Sharif S, Simmonds M, Claxton L, Hodgson R. Tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years: An evidence review group perspective of a NICE

- single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2019; 37 (10): 1209-1217. doi: 10.1007/s40273-019-00799-0.
30. Furzer J, Gupta S, Nathan PC, Schechter T, Pole JD, Krueger J, et al. Cost-effectiveness of tisagenlecleucel vs standard care in high-risk relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia in Canada. *JAMA Oncol* 2020; 6 (3): 393-401. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5909.
31. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2013; 14 (6): e205-17. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70580-6.



[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v24i1.8681](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i1.8681)

## VEXAS syndrome.

### Síndrome VEXAS

Lena Simental-Legarda,<sup>1</sup> Fernando Pérez-Jacobo<sup>2</sup>

#### Abstract

VEXAS syndrome is a novel entity, its name is an acronym based upon key features of the syndrome: Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic. It is a monogenic disease of adulthood, clinically observed as an auto-inflammatory disease with rheumatologic and hematologic manifestations. Up to 50% of patients present with an associated hematological malignancy or pre-malignant disorder. There is no standard treatment and outcomes are often fatal, with a median overall survival of 5 years.

**KEYWORDS:** VEXAS syndrome; Vacuoles; Polychondritis; Vasculitis; Thrombosis; Cytopenias.

#### Resumen

El síndrome VEXAS es una afección novedosa, su nombre es un acrónimo basado en las características clave del síndrome: vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, somático. Es una enfermedad monogénica de la edad adulta, clínicamente observada como una enfermedad autoinflamatoria con manifestaciones reumatológicas y hematológicas. Hasta el 50% de los pacientes tiene una neoplasia hematológica asociada o un trastorno premaligno. No existe un tratamiento estándar y los resultados suelen ser fatales, con mediana de supervivencia general de 5 años.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome VEXAS; vacuolas; policondritis; vasculitis; trombosis; citopenias.

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina Interna.

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

**Received:** November 2022

**Accepted:** January 2023

#### Correspondence

Lena Simental Legarda  
lenasimental@hotmail.com

**This article must be quoted:** Simental-Legarda L, Pérez-Jacobo F. VEXAS syndrome. Rev Hematol Mex 2023; 24 (1): 27-35.

## BACKGROUND

VEXAS syndrome is a recently described entity, characterized by a highly inflammatory state and a predisposition to hematological malignancy. Is an acronym based upon key features of the syndrome: Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Auto-inflammatory, Somatic. It is a monogenic disease of adulthood caused by a somatic mutation in UBA1 in hematopoietic progenitor cells. E1 enzyme refers to the ubiquitin activating enzyme encoded by UBA1, which is an X-linked gene.<sup>1</sup>

This entity was first described in 2020 in 25 men.<sup>1</sup> VEXAS is a severe and progressive disease with a range of rheumatologic and hematologic conditions. It is characterized by a usually treatment-refractory inflammatory syndrome that develops in late adulthood, with fevers and symptoms that meet clinical criteria for rheumatologic disorders such as relapsing polychondritis, vasculitis, Sweet's syndrome and pulmonary inflammation. Individuals with this disorder also present macrocytic anemia, some with transfusion dependence and a high reported rate of thrombosis. Characteristic vacuoles can be present in myeloid and erythroid precursor cells; and approximately half of the patients have an associated hematological malignancy or pre-malignant disorder, mainly myelodysplastic syndrome, plasma cell dyscrasias, monoclonal B cell lymphocytosis; and an often-fatal outcome.<sup>1,2</sup>

## SYSTEMIC MANIFESTATIONS

VEXAS is a progressive disease that affects multiple organs (**Figure 1**). Recurrent fever is the most frequently observed constitutional symptom. Other non-specific manifestations such as fatigue, night sweats and non-intentional weight loss are also commonly present.<sup>3</sup>

In the initial NIH cohort, 64% of patients had evidence of auricular or nasal chondritis. Also, 60% met diagnostic criteria for relapsing poly-

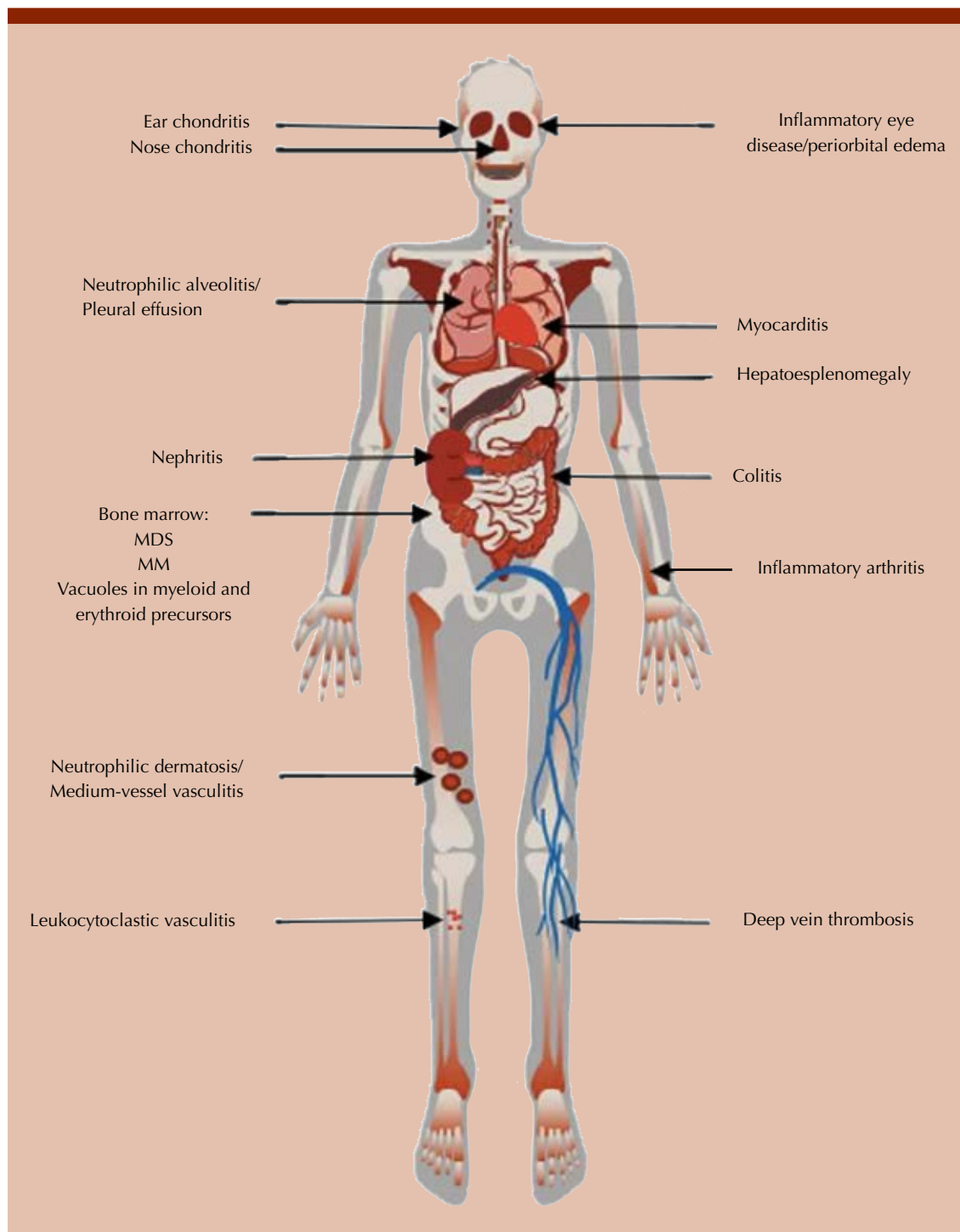
chondritis.<sup>1</sup> Patients with VEXAS and features of relapsing polychondritis more often had fever, periorbital edema, skin involvement and higher inflammatory markers at diagnosis (median erythrocyte sedimentation rate 66.5 mm/h vs 11 mm/h).<sup>4</sup> Interestingly, none of the patients within the original cohort presented with tracheobronchial involvement. However, a later series have identified at least 4 cases with airway involvement.<sup>4</sup> On the other hand, the frequency of pulmonary parenchymal abnormalities ranges from 20% to 70% among reported series, and the more frequent radiographic findings are ground glass opacities, cryptogenic organizing pneumonia and bronchiolitis obliterans. Symptoms can be as mild as cough and dyspnea to more severe with mechanical ventilation requirement.<sup>4</sup>

Arthritis has been described in 40% of patients with VEXAS, affecting more commonly the ankles, knees, and wrists compared to the small joints of the hands and feet.<sup>3</sup>

Autoimmune serologies have been noted, with anti-nuclear antigen being seen in 16% of patients and low-level rheumatoid factor and positive anti-citrullinated protein antibodies in 30%. Lupus anticoagulant has been detected in 48% to 54% of patients.<sup>5</sup>

Vasculitis has been described in ~ 50% of cases, specially affecting the skin as histologically confirmed leukocytoclastic vasculitis.<sup>6</sup> Medium-vessel vasculitis has also been reported. In fact, some patients meet criteria for polyarteritis nodosa.<sup>5,6</sup> However, individuals with VEXAS syndrome did not have mesenteric vasculitis or mono-neuritis multiplex compared with those with idiopathic polyarteritis nodosa.<sup>4</sup>

Large and variable-vessel vasculitis appears to be less frequent, with only a few cases reported, including one that fulfilled diagnostic criteria for giant cell arteritis.<sup>7</sup>



**Figure 1.** Clinical manifestations of VEXAS syndrome. MDS: myelodysplastic syndrome; MM: multiple myeloma.

Ocular disease can manifest as scleritis, episcleritis, uveitis, blepharitis, optic perineuritis.<sup>5</sup> Periorbital edema was present in up to 32% patients in the original series,<sup>1</sup> and peri or intra-orbital panniculitis has also been reported in another.<sup>8</sup>

Kidney involvement can be observed in approximately 10% of cases. Patients often present with acute kidney injury or nephritis. Histologic findings include vasculitis features, acute tubulointerstitial nephritis, and AA amyloidosis.<sup>9</sup>

Other less frequently affected systems in VEXAS patients are the gastrointestinal and cardiovascular system (myocarditis noted in 2 patients).<sup>10</sup>

## HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS

Macrocytic anemia is the predominant cytopenia, followed by thrombocytopenia.<sup>1</sup> In a French multicenter registry cohort consisting of 116 patients, median Hb was 10.1 g/dL (interquartile range 9-11.5 g/dL), with a median MCV of 101 fL (interquartile range 94.08-106.75).<sup>11</sup> A simple algorithm using  $MCV > 100$  fL or platelet count  $< 200 \times 10^9/L$  plus male sex in patients with chondritis, has a 100% sensitivity and 96% specificity to help differentiate between patients with relapsing polychondritis and possible VEXAS and could be considered a basic screening tool.<sup>4</sup>

Patients can also have a history thromboembolic disease.<sup>1</sup> Venous thromboembolism has been described as part of the clinical presentation, with an incidence rate of 10% to 56% in published case series and approximately 40% in all reported cases.

In a series reported by Obiorah et al. (n = 16, thrombotic events in 10), 60% of thrombotic events occurred in the first 2 years from disease onset. D-dimer was elevated in 6 patients tested, and abnormal lupus anticoagulant testing was frequently observed (44%) and may support an

antiphospholipid mediated process.<sup>12</sup> Arterial thrombosis appears to be less common in VEXAS than venous thrombosis ( $< 10\%$ ).<sup>6,7</sup>

Myelodysplastic syndrome has been frequently diagnosed in VEXAS patients, with a frequency ranging between 25% and 55%.<sup>1,6,11</sup>

Presence of transfusion-dependent anemia and severe thrombocytopenia ( $< 50 \times 10^3/\mu L$ ) were associated with myelodysplastic syndrome by WHO criteria in a report of 16 VEXAS patients.<sup>12</sup> On the other hand, approximately 20% of myelodysplastic syndrome cases are associated with systemic and autoimmune diseases, the latter are heterogeneous and related to deregulation of different immune pathways.<sup>13</sup> In a description of 19 male patients with myeloid dysplasia and auto-inflammatory disease, 11 had UBA1 mutations. Six of them had a formal diagnosis of myelodysplastic syndrome according to the 2016 World Health Organization criteria: 5 had refractory cytopenia without excess of blasts and one had a type I myelodysplastic syndrome with excess of blasts. Interestingly, 73% of patients (8/11) had hypercellular bone marrow, and 6 of the 9 patients who underwent bone marrow biopsy presented fibrosis (grade I, n = 5; grade II, n = 1).<sup>14</sup> In another cohort of 85 patients with myelodysplastic syndrome/chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and autoimmune diseases, 33 male patients were analyzed for the presence of UBA1 mutations (6 myelodysplastic syndrome with excess of blasts, 21 myelodysplastic syndrome without excess of blasts and 6 CMML). Four (12%) of them had UBA1 mutations, all had myelodysplastic syndrome without excess of blasts. No CMML patient had UBA1 mutation.<sup>15</sup>

Most patients with VEXAS-myelodysplastic syndrome are lower risk according to the Revised International Prognostic Scoring System, with uni- or multi-lineage dysplasia. Additionally, the mutational profile appears to be less com-

plex with few co-mutations described, such as DNMT3A, MLL, CSF1R, SF3B1, TET2, GNA11, ZRSR2. Whether the UBA1 mutation is the initial clonal event or whether the myelodysplastic syndrome is the result of an inflammatory microenvironment remains to be defined.<sup>12</sup>

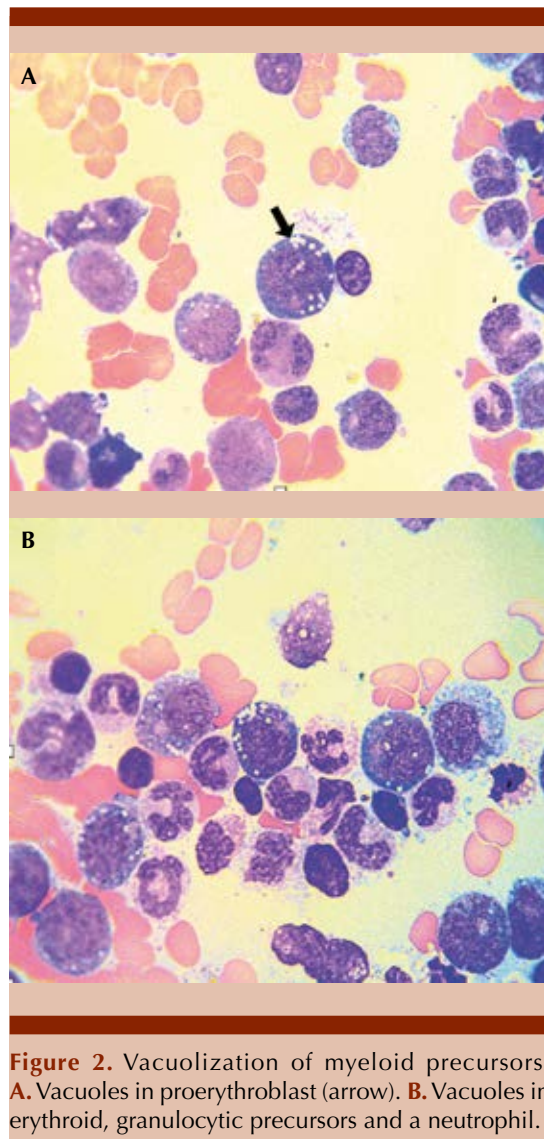
Plasma cell dyscrasia has also been reported in patients with VEXAS. In the French multicentre cohort study, 12 patients (10%) had monoclonal gammopathy of unknown significance, all of them also had myelodysplastic syndrome.<sup>11</sup> Additionally, in the series of 16 VEXAS patients previously mentioned, 4 also met diagnostic criteria for plasma cell dyscrasia (2 with multiple myeloma and 2 with monoclonal gammopathy of unknown significance). In all cases, the paraprotein implicated was IgG kappa. It has been hypothesized that a common molecular mechanism associated with somatic mutations in UBA1 may contribute to this association.<sup>12</sup>

### PRECURSOR CELL CYTOPLASMIC VACUOLIZATION

Vacuoles in myeloid and erythroid precursors have been reported in all series of VEXAS patients.<sup>1,16</sup> Cytoplasmic vacuoles are predominantly localized in promyelocytes, myelocytes, and blasts in the bone marrow. **Figure 2**

In the original report, electron microscopy showed myeloid cells undergoing cell death that had vacuoles consisting of lipid droplets and disordered cell organelles.<sup>14</sup> However, what vacuoles contain is still not clear. Although this morphologic feature is well established in lymphoid malignancies, it is not frequent in myeloid pathologies.

A recent study identified 24 cases with vacuoles on hematopoietic progenitors among 11,772 bone marrow specimens. In nine, vacuolization was present at onset; two tested positive for UBA1 mutation also showing the typical clinical



**Figure 2.** Vacuolization of myeloid precursors. **A.** Vacuoles in proerythroblast (arrow). **B.** Vacuoles in erythroid, granulocytic precursors and a neutrophil.

phenotype of VEXAS. Both these patients had also lower-risk myelodysplastic syndrome and a DNMT3A mutation. In the rest of cases, a diagnosis of myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia was established (usually with higher-risk features); the vacuoles appeared during course of disease rather than on onset (9/15 with blast-only pattern), and none carried a UBA1 mutation.<sup>17</sup>

In conclusion, vacuolization of hematopoietic precursors seems to be typical but not pathognomonic in VEXAS.<sup>14,17</sup> When cytoplasmic vacuoles are identified on morphologic evaluation, the differential diagnosis includes alcohol intoxication, copper deficiency, zinc toxicity, sepsis and myeloid neoplasms.<sup>18</sup>

### GENETIC DIAGNOSIS

The genetic alteration in this syndrome is an acquired mutation of UBA1, an X-linked gene that escapes X inactivation. This gene encodes ubiquitin-activating enzyme 1, that is necessary for the initiation of ubiquitylation, a post-translational modification of proteins used to regulate diverse signaling for protein degradation. UBA1 is expressed in two isoforms: nuclear UBA1a (initiated at p.Met1) and cytoplasmic UBA1b (initiated at p.Met41).<sup>19</sup>

In the first description of this syndrome, all patients had mutations in codon 41 of UBA1.<sup>1</sup> Posterior studies have found additional mutations. Outside of the p.M41 variant, p. Ser56Phe has been described in one patient.<sup>20</sup> A novel variant in the splice motif at the junction of intron 2 and exon 3 (C.118-1G.C), resulting in a UBA1 protein lacking methionine 41 was described in two patients.<sup>16</sup>

Collectively, all VEXAS mutations described to date cause loss-of-function of normal UBA1 and are likely acquired later in life.<sup>20</sup> Since the UBA1 gene is located on the X chromosome, this syndrome is thought to affect only males, the additional allele in women protecting them against the effects of its mutant counterpart.<sup>21</sup> However, a case of VEXAS has been described in a woman with monosomy X, so it can be justified to test women with compatible features.<sup>21</sup>

### TREATMENT

Currently, there is no standard treatment for this syndrome. Glucocorticoids are effective, how-

ever, almost always require sustained treatment and high doses (>20 milligrams/day) with breakthrough inflammatory flares and drug-associated toxicities.<sup>22</sup>

Disease modifying antirheumatic drugs such as methotrexate; cyclophosphamide, azathioprine and others, have shown a lack of prolonged response.<sup>23</sup>

Given that a significant percentage of patients with VEXAS also have myelodysplastic syndrome, one therapeutic strategy has been to direct management towards the clonal hematologic neoplasia. One study reported genetic, morphologic, and clinical remissions in patients treated with the hypomethylating agent azacytidine. Azacytidine was administered at a dose of 75mg/m<sup>2</sup> s.c. QD for 7 days in a 4-week schedule with remission in 2 out of 3 patients, and time-to next line of treatment of 39.7 months in one. Patients with VEXAS syndrome associated with *DNMT3A* mutations displayed a genetic and clinical response, while another patient, not carrying concurrent *DMNT3A* mutations, was unresponsive to the drug.<sup>24</sup>

A retrospective report on the efficacy and safety of azacytidine in 11 VEXAS patients with myelodysplastic syndrome (by WHO 2016 diagnostic criteria) steroid-dependent and/or uncontrolled inflammation, showed a clinical response to azacytidine in 46% (n = 5, major response in 18%) after four cycles of treatment in 4 of 5 patients.<sup>25</sup>

Tocilizumab, an anti-interleukin (IL)-6 receptor antagonist approved for the treatment of inflammatory diseases, may be beneficial in patients with VEXAS- relapsing polycondritis and severe inflammation as shown in small case series reported elsewhere.<sup>1,4,10</sup> In a small single-center pilot study, 2 of 3 patients treated with tocilizumab had clinical response after 4 months of treatment. Two patients had herpes zoster infection as adverse events.<sup>26</sup> It's important

to mention that, due to the retrospective nature of the report, the follow-up period was short and treatments were not homogeneous.

JAK inhibitors (JAKi) have also been evaluated as therapeutic options for this syndrome.<sup>27</sup> In a retrospective multicenter study of 30 patients treated with JAKi (ruxolitinib [n = 12], tofacitinib [n = 11] and others [n = 7]), 50% had a clinical response (CR) after 1 month of treatment. Biological response (defined as a >50% reduction of C reactive protein level) was observed in 20 patients. After 6 months, 11 remained on treatment, nine of them with complete biological response (normalization of C reactive protein level). The median duration of clinical response was not reached. A subgroup analysis showed higher response rates in patients treated with ruxolitinib compared to those treated with other JAKi (CR at 6 months 87% vs 11%; P 5 .002). Responses were similar in patients with or without myeloid neoplasia; the most frequent adverse events were infections (36.7%) and thromboembolic complications (20%). The better efficacy of ruxolitinib was potentially attributed to its target specificity (JAK1, JAK2, TYK2) and its broader dosing range.<sup>27</sup>

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) appears to be a curative option in suitable individuals. In a small retrospective case series of 6 patients with VEXAS who underwent ASCT (4 patients because of inflammatory symptoms and 2 for myelodysplastic syndrome resistant to multiple treatments), three patients were still in complete remission 32, 38, and 67 months after ASCT and 1 died of infectious complications. The two remaining patients were still alive with a shorter follow-up (3 and 5 months, respectively).<sup>28</sup>

However, the procedure carries an inherent risk of morbidity and mortality that must be judiciously evaluated.<sup>29</sup> ASCT may not be ideal in older or frail patients, as well as those at high

risk of infections due to prolonged steroid use or other clinical characteristics.<sup>19</sup> Currently, a phase II clinical trial to evaluate the efficacy of ASCT in patients with VEXAS syndrome is ongoing, with an estimated study completion date by 2025.<sup>30</sup>

More clinical trials will be required to define the subgroup of patients who will benefit the most from this strategy.<sup>28</sup>

## CONCLUSIONS

VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) is a novel entity, characterized by usually severe autoinflammatory features, cytopenias and hematological neoplasms (myelodysplastic syndrome, plasma cell dyscrasia).

Is a complex and heterogeneous syndrome, with many overlapping diseases and a high morbidity associated to progressive disease, transient responses, toxicities or refractoriness to treatment, and worsening cytopenias with or without myelodysplastic syndrome or multiple myeloma.

Diagnosis is made by gene sequencing to demonstrate acquired somatic mutations of the UBA1 gene.

Treatment of this syndrome is complex and multidisciplinary care led by a rheumatologist and a hematologist is often required. As previously mentioned, there is still a lack of effective treatments and the majority of patients affected by this entity shows only transient responses or failure to various lines of treatment including corticosteroids, JAKi, and hypomethylating agents. The role of ASCT in suitable patients as an attempt to eradicate the UBA1 clone needs to be further investigated. The outcome is often fatal, with a median survival of 5 years. More studies are needed for a better comprehension and treatment of the disease.

## REFERENCES

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, Grayson PC. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020; 383 (27): 2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834.
2. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol* 2017; 18: 832-42. doi: 10.1038/ni.3777.
3. Staels F, Betrains A, Woei AJS, Boeckx N, et al. Case report: VEXAS syndrome: from mild symptoms to life-threatening macrophage activation syndrome. *Front Immunol* 2021; 12: 678927. doi: 10.3389/fimmu.2021.678927.
4. Tsuchida N, Kunishita Y, Uchiyama Y, Kirino Y, et al. Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (8): 1057-1061. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220089.
5. Hoffman HM, Broderick L. Editorial: It just takes one: somatic mosaicism in autoinflammatory disease. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (2): 253-256. doi: 10.1002/art.39961.
6. Afsahi V, Christensen RE, Alam M. VEXAS syndrome in dermatology. *Arch Dermatol Res* 2022. doi: 10.1007/s00403-022-02340-4.
7. Oo TM, Koay JTJ, Lee SF, Lee SMS, Lim XR, Fan BE. Thrombosis in VEXAS syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2022; 53 (4): 965-970. doi: 10.1007/s11239-021-02608-y.
8. Van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, Willems H, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: a Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149 (1): 432-439.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.014.
9. Ronsin C, Benard L, Mourtada A, Perrin F, et al. Acute tubulointerstitial nephritis revealing VEXAS syndrome. Letter to editor. *Kidney Int* 2022; P1295-1297. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.03.012>.
10. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, Wells K, et al. Somatic mutations in UBA1 define a distinct subset of relapsing polychondritis patients with VEXAS syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73 (10): 1886-95. doi: 10.1002/art.41743.
11. Georin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, Heiblig M, et al. French VEXAS group; GFEV, GFM, CEREMAIA, MINHEMON. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol* 2022; 186 (3): 564-574. doi: 10.1111/bjd.20805.
12. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, Wang W, et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Adv* 2021; 5 (16): 3203-3215. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004976.
13. Templé M, Kosmider O. VEXAS syndrome: A novelty in MDS landscape. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12 (7): 1590. doi: 10.3390/diagnostics12071590.
14. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud Valentin M, Barba T, Durel CA, Lega JC, Barraco F, Sève P, Jamilloux Y, Sujobert P. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. *Blood*. 2021; 137 (26): 3682-3684. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010177>.
15. Zhao LP, Schell B, Sébert M, Kim R, et al. Prevalence of UBA1 mutations in MDS/CMML patients with systemic inflammatory and auto-immune disease. *Leukemia* 2021; 35: 2731-2733. doi: 10.1038/s41375-021-01353-8.
16. Poulter JA, Collins JC, Cargo C, De Tute R, et al. Novel somatic mutations in UBA1 as a cause of VEXAS syndrome. *Blood* 2021; 137 (26): 3676-3681. doi: 10.1182/blood.2020010286.
17. Gurnari C, Pagliuca S, Durkin L, Terkawi L, Awada H, Kongkiatkamon S, Zawit M, Hsi ED, Carraway HE, Rogers HJ, Visconte V, Maciejewski JP. Vacuolization of hematopoietic precursors: an enigma with multiple etiologies. *Blood* 2021; 137 (26): 3685-3689. doi: 10.1182/blood.2021010811.
18. Lazarchick J. Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. *Curr Opin Hematol* 2012; 19 (1): 58-60. doi: 10.1097/MOH.0b013e32834da9d2.
19. Schulman BA, Harper JW. Ubiquitin-like protein activation by E1 enzymes: the apex for downstream signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 319-31. <https://doi.org/10.1038/nrm2673>.
20. Sikora KA, Wells KV, Bolek EC, Jones AI, Grayson PC. Somatic mutations in rheumatological diseases: VEXAS syndrome and beyond. *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61 (8): 3149-3160. doi: 10.1093/rheumatology/keab868.
21. Barba T, Jamilloux Y, Durel CA, Bourbon E, Mestrallet F, Sujobert P, Hot A. VEXAS syndrome in a woman. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60 (11): e402-e403. doi: 10.1093/rheumatology/keab392.
22. Patel BA, Young NS. Towards treatments for VEXAS. *Br J Haematol* 2022; 196 (4): 804-805. doi: 10.1111/bjh.17930.
23. Koster MJ, Kourelis T, Reichard KK, Kermani TA, Beck DB, et al. Clinical heterogeneity of the VEXAS syndrome: A case series. *Mayo Clin Proc* 2021; 96 (10): 2653-2659. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.06.006.
24. Raaijmakers M, Hermans M, Aalbers A, Rijken M, et al. Azacytidine treatment for VEXAS syndrome. *Hemasphere* 2021; 5: e661. doi: 10.1097/HS9.0000000000000661.
25. Comont T, Heiblig M, Dion J, Rivière E, Terriou L, Rossignol J, et al; French VEXAS study group, Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) and MedecineINterne, HEMato et ONco (MINHEMON) group. Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol* 2022; 196 (4): 969-974. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-152363>.



26. Kirino Y, Takase-Minegishi K, Tsuchida N, Hirahara L, Kunishita Y, Yoshimi R, Nakajima H. Tocilizumab in VEXAS relapsing polychondritis: a single-center pilot study in Japan. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (11): 1501-1502. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220876>.
27. Heiblig M, Ferrada MA, Koster MJ, Barba T, Gerfaud-Valentin M, Mékinian A, Sujobert P. Ruxolitinib is more effective than other JAK inhibitors to treat VEXAS syndrome: a retrospective multicenter study. *Blood* 2022; 40 (8): 927-931. doi: 10.1182/blood.2022016642.
28. Diarra A, Duployez N, Fournier E, Preudhomme C, et al., on behalf of the French VEXAS study group. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: a 2-center experience. *Blood Adv* 2022; 6 (3): 998-1003. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004749.
29. Gurnari C, McLornan DP. Update on VEXAS and role of allogeneic bone marrow transplant: Considerations on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2022; 57: 1642-1648. doi: 10.1038/s41409-022-01774-8.
30. A phase II study of allogeneic hematopoietic stem cell transplant for subjects with VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrome. NCT05027945.

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.** Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume 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.revisionporpares.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
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____

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

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

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