

Neoplasias hematológicas familiares en mestizos mexicanos | ARTÍCULO ORIGINAL*Sergio Arturo Sánchez Guerrero***Administración de hierro intravenoso en el tratamiento de la anemia asociada con el cáncer ginecológico o de mama en una clínica de anemias | ARTÍCULO ORIGINAL***Alexis Nevid Fuentes Otero, Abril Adriana Arellano Llamas, Efreem Horacio Montaña Figueroa***Leucemia mieloide crónica: desafíos clínicos en el tratamiento de la resistencia a inhibidores de cinasa de tirosina y complicaciones cardiovasculares | CASO CLÍNICO***Carolina García, Rocío Luna, Tania Martínez, Jessica Nájera, Ángel Carrillo, Gilberto Barranco***Relación del TLR2 y TLR4 con alteraciones plaquetarias en pacientes yucatecos con diabetes tipo 2 | ARTÍCULO ORIGINAL***Yumi Elena Nakazawa Ueji, Juan Daniel Villarreal Kú, Irma Guadalupe Quintal Ortiz, Ligia Gabriela Alonzo Salomón, Lucía Guadalupe González Espinosa, Isaac Alberto López Briceño, Shilia Stephanie Chab Escalante, Nina Valadez-González, Guillermo Valencia Pachec***Trombopprofilaxis en pacientes con eritrocitosis a gran altitud | ARTÍCULO ORIGINAL***Ricardo Amaru, Reyna Mamani, Jeaneth Velarde, Emma Mancilla, Silvia Mancilla, Daniela Patón, Mireya Carrasco***Enfermedad de injerto contra huésped: enfoque en la piel | REVISIÓN NARRATIVA***Zulia Guzmán Martínez, Anahí Morales Pedraza, Alia Guadalupe Ordoñez Ayala, Sonia Chávez Álvarez, Perla R Colunga Pedraza***Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B primario cutáneo tipo pierna | CASO CLÍNICO***Lena Grissel Simental Legarda, Rafael Silva Flores, Gustavo Armando Gómez Meléndez, Fernando Pérez Jacobo***Eficacia del régimen CALGB 10403 en la enfermedad residual medible posinducción. Experiencia de un centro de América Latina | CARTA AL EDITOR***Mónica Tejeda Romero, Mayra Lizbeth Mayo***El Hospital Juárez de México: un centro de excelencia en Hematología | RESEÑA***Andrea Milán Salvatierra***In memoriam del Doctor Rafael Antonio Marín López | IN MEMORIAM***Roberto Ruiz Arenas*

Revista de **HEMATOLOGÍA**

EDITOR EN JEFE

Christian RAMOS-PENAFIEL. Ciudad de México, México

EDITORA ASOCIADA

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

COORDINADOR EDITORIAL

Adán Germán GALLARDO-RODRÍGUEZ. Ciudad de México, México

COMITÉ EDITORIAL

Aline G. RAMÍREZ, Ciudad de México, México

José Luis ÁLVAREZ-VERA, Ciudad de México, México

José Ramiro ESPINOZA-ZAMORA, Ciudad de México, México

Andrea I. MILÁN-SALVATIERRA, Ciudad de México, México

Deborah MARTÍNEZ-BAÑOS, Ciudad de México, México

Andrés GÓMEZ-DE LEÓN, Monterrey, México

David GÓMEZ-ALMAGUER, Monterrey, México

José Carlos JAIME-PÉREZ, Monterrey, México

Brenda L. ACOSTA-MALDONADO, Ciudad de México, México

Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES, Puebla, México

Guillermo RUIZ-DELGADO, Puebla, México

Severiano BALTAZAR-ARELLANO, Monterrey, México

Carlos MARTÍNEZ-MURILLO, Ciudad de México, México

Álvaro AGUAYO-GONZÁLEZ, Ciudad de México

Amalia BRAVO-LINDORO, Ciudad de México

Aurora DE LA PEÑA-DÍAZ, Ciudad de México

Martha ALVARADO-IBARRA, México

Luis A. MEILLÓN-GARCÍA, México

Gilberto I. BARRANCO-LAMPÓN, México

Luis VILLELA-MARTÍNEZ, Sonora, México

Perla Rocío COLUNGA-PEDRAZA, Monterrey, México

FUNDADOR

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL†

PRESIDENTE

Dra. María de los Angeles DEL CAMPO MARTÍNEZ

VICEPRESIDENTE

Dr. Efrén MONTAÑO FIGUEROA

SECRETARIO

Dr. Pedro Arturo ZÁRATE RODRÍGUEZ

TESORERO

Dra. Brenda Lizeth ACOSTA MALDONADO

VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Dr. Andrés GÓMEZ DE LEÓN

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dr. Efraín AQUINO FERNÁNDEZ

COORDINADORA GENERAL AMEH

Mayra OVIEDO-PELL

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

Revista de Hematología, volumen 1, enero-diciembre, 2025, es una publicación anual editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, colonia Del Valle, alcaldía Benito Juárez, CP 03100, Ciudad de México. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, www.amehac.org.

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

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

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

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

www.nietoeditores.com.mx

CONTENIDO/ CONTENTS

Neoplasias hematológicas familiares en mestizos mexicanos | ARTÍCULO ORIGINAL

Familial hematologic neoplasms in Mexican mestizos | ORIGINAL ARTICLE

Sergio Arturo Sánchez Guerrero

Administración de hierro intravenoso en el tratamiento de la anemia asociada con el cáncer ginecológico o de mama en una clínica de anemias | ARTÍCULO ORIGINAL

Administration of intravenous iron in the treatment of anemia associated with gynecological or breast cancer in an anemia clinic | ORIGINAL ARTICLE

Alexis Nevid Fuentes Otero, Abril Adriana Arellano Llamas, Efreén Horacio Montaña Figueroa

Leucemia mieloide crónica: desafíos clínicos en el tratamiento de la resistencia a inhibidores de cinasa de tirosina y complicaciones cardiovasculares | CASO CLÍNICO

Chronic myeloid leukemia: Clinical challenges in the treatment of tyrosine kinase inhibitor resistance and cardiovascular complications | CLINICAL CASE

Carolina García, Rocío Luna, Tania Martínez, Jessica Nájera, Ángel Carrillo, Gilberto Barranco

Relación del TLR2 y TLR4 con alteraciones plaquetarias en pacientes yucatecos con diabetes tipo 2 | ARTÍCULO ORIGINAL

TLR2 and TLR4 relation with platelet abnormalities in Yucatecan patients with type 2 diabetes | ORIGINAL ARTICLE

Yumi Elena Nakazawa Ueji, Juan Daniel Villarreal Kú, Irma Guadalupe Quintal Ortiz, Ligia Gabriela Alonzo Salomón, Lucía Guadalupe González Espinosa, Isaac Alberto López Briceño, Shilia Stephanie Chab Escalante, Nina Valadez-González, Guillermo Valencia Pacheco

Trombopprofilaxis en pacientes con eritrocitosis a gran altitud | ARTÍCULO ORIGINAL

Thromboprophylaxis in erythrocytosis patients at high altitude | ORIGINAL ARTICLE

Ricardo Amaru, Reyna Mamani, Jeaneth Velarde, Emma Mancilla, Silvia Mancilla, Daniela Patón, Mireya Carrasco

Enfermedad de injerto contra huésped: enfoque en la piel | REVISIÓN NARRATIVA

Graft-versus-host disease: A focus on skin | NARRATIVE REVIEW

Zulia Guzmán Martínez, Anahí Morales Pedraza, Alia Guadalupe Ordoñez Ayala, Sonia Chávez Álvarez, Perla R Colunga Pedraza

Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B primario cutáneo tipo pierna | CASO CLÍNICO

Cutaneous or leg-type diffuse large B-cell lymphoma | CLINICAL CASE

Lena Grissel Simental Legarda, Rafael Silva Flores, Gustavo Armando Gómez Meléndez, Fernando Pérez Jacobo

Eficacia del régimen CALGB 10403 en la enfermedad residual medible posinducción. Experiencia de un centro de América Latina | CARTA AL EDITOR

Efficacy of the CALGB 10403 regimen on medicinal residual postinduction. Experience of a Latin American center | LETTER TO THE EDITOR

Mónica Tejeda Romero, Mayra Lizbeth Mayo

El Hospital Juárez de México: un centro de excelencia en Hematología | RESEÑA

Hospital Juarez de Mexico: A center of excellence in Hematology | REVIEW

Andrea Milán Salvatierra

In memoriam del Doctor Rafael Antonio Marín López | IN MEMORIAM

In memoriam of Doctor Rafael Antonio Marín López | IN MEMORIAM

Roberto Ruiz Arenas

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.31

Neoplasias hematológicas familiares en mestizos mexicanos

Familial hematologic neoplasms in Mexican mestizos.

Sergio Arturo Sánchez Guerrero

Resumen

OBJETIVO: Informar las diferentes neoplasias hematológicas malignas que han afectado a la población de pacientes y sus familiares directos atendidos en 27 años de práctica privada.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, consistente en la revisión de expedientes clínicos de pacientes mestizos mexicanos. Se seleccionaron los casos con neoplasias hematológicas malignas, cuyos familiares de primer grado también hubieran tenido otra neoplasia hematológica maligna. La neoplasia hematológica maligna familiar se definió como el padecimiento que afectaba a dos o más familiares de primer grado.

RESULTADOS: De 952 pacientes atendidos en la consulta, se encontraron 130 enfermos con neoplasias hematológicas malignas y, de éstos, 8 (6.1%) tuvieron alguno de los padres, hermanos o hijos afectados con otro padecimiento hematológico maligno. Se encontró: mieloma múltiple (4 casos), linfoma no Hodgkin (4 casos), leucemia linfocítica crónica (4 casos), leucemia mieloide aguda (2 casos), linfoma de Hodgkin (2 casos), leucemia aguda (1 caso) y uno más con leucemia (sin otras especificaciones), para un total de 18 enfermos en un grupo de 8 familias afectadas. El patrón encontrado fue de herencia mendeliana. En 2 familias se encontró el fenómeno denominado anticipación.

CONCLUSIONES: Es recomendable identificar estos casos a fin de proporcionar consejo genético a las familias afectadas, dar un seguimiento estrecho a los parientes con riesgo potencial y, en su caso, establecer el diagnóstico de manera oportuna.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias hematológicas; padres; hermanos; patrón de herencia.

Abstract

OBJECTIVE: To report the hematological neoplasms affecting patients and their first-degree relatives in the last 27 years of private practice.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, observational and descriptive study in which all mestizo patients with hematologic malignancies whose first-degree relatives were also affected by any kind of hematologic neoplasia were censored. Familial hematologic neoplasia was considered if two or more first-degree relatives were affected.

RESULTS: Out of 952 patients who attended the outpatient Hematology clinic, 130 had a malignant neoplasia, whereas 8 (6.1%) patients had a first-degree relative with a similar or another malignant blood disease. Affected relatives included: parents, siblings or children by diseases such as multiple myeloma (4 cases), non-Hodgkin lymphoma (4 cases), chronic lymphocytic leukemia (4 cases), acute myeloid leukemia (2 cases), Hodgkin's lymphoma (2 cases), acute leukemia (1 case) and leukemia non-specified (1 case), for a total of 18 sick persons in 8 different families. A mendelian inheritance pattern was found. In two different families the so-called anticipation phenomenon was evident.

CONCLUSIONS: It is important to identify this kind of familial hematologic neoplasm pattern in order to give a genetic counseling as well as a closer follow-up in patients and relatives in risk to develop a similar disease which permits an early diagnosis and treatment.

KEYWORDS: Hematologic neoplasms; Parents; Siblings; Inheritance pattern.

Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

Recibido: 11 de marzo 2024

Aceptado: 26 de marzo 2025

Correspondencia

Sergio Arturo Sánchez Guerrero
sasanche@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como:
Sánchez-Guerrero SA. Neoplasias hematológicas familiares en mestizos mexicanos. Hematol Méx 2025; 1: 1-6.

ANTECEDENTES

La causa de las neoplasias malignas hematológicas suele ser multifactorial y éstas no son hereditarias. Sin embargo, aunque existen pocos artículos publicados al respecto, algunos informan que hay mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas hematológicas entre los parientes cercanos de un paciente con alguna enfermedad hematológica maligna: linfoma,¹ leucemia aguda o crónica² o mieloma múltiple.³ Se estima que, aproximadamente, un 5% de los pacientes con neoplasias hematológicas malignas tienen el antecedente heredo-familiar de algún tipo de cáncer hematológico.² Asimismo, se ha descrito el fenómeno denominado anticipación; es decir, la edad de aparición de la misma enfermedad es menor en las nuevas generaciones de enfermos respecto de las generaciones precedentes.²

Existen algunas otras enfermedades genéticas que predisponen a los pacientes a padecer neoplasias hematológicas malignas: síndrome de Li-Fraumeni, de Down, la anemia de Fanconi y la disqueratosis congénita.^{2,4} Algunos de los genes estudiados para la predisposición a neoplasias hematológicas malignas son: RUNX1, GATA2, CEBPA, TP-53.^{2,4}

Algunos agentes infecciosos se asocian con la predisposición a ciertas neoplasias hematológicas y pudieran infectar a varios miembros de las familias: *Helicobacter pylori*, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de Epstein-Barr (EBV) o el linfotrópico humano T tipo 1 (HTLV-1).⁵ No obstante, el proceso diagnóstico de este tipo de pacientes no suele ser lo suficientemente exhaustivo por parte del clínico.⁴

El objetivo de este artículo fue informar los diferentes tipos de neoplasias hematológicas malignas que han afectado a la población de pacientes y sus familiares directos atendidos en 27 años de práctica privada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, consistente en la revisión de expedientes clínicos. Se seleccionaron los casos de pacientes con neoplasias hematológicas malignas cuyos familiares de primer grado también hubieran tenido otra neoplasia hematológica maligna diagnosticada de manera inequívoca a través de biometrías hemáticas, alteraciones bioquímicas específicas, como gammapatía monoclonal, hipercalcemia, aspirados y biopsias de médula ósea, biopsias de ganglios linfáticos, inmunofenotipo por citometría de flujo, tinciones de hematoxilina y eosina con inmunohistoquímica analizadas por hematopatólogos. La neoplasia hematológica maligna familiar se definió como el padecimiento que afectaba a dos o más familiares de primer grado. Asimismo, se elaboró un genograma de cada paciente afectado.

RESULTADOS

De 952 pacientes atendidos en la consulta, se encontraron 130 enfermos con neoplasias hematológicas malignas y, de éstos, 8 (6.1%) pacientes tuvieron alguno de los padres, hermanos o hijos afectados con otro padecimiento hematológico maligno. Se encontró: mieloma múltiple (4 casos), linfoma no Hodgkin (4 casos), leucemia linfocítica crónica (4 casos), leucemia mieloide aguda (2 casos), linfoma de Hodgkin (2 casos), leucemia aguda (1 caso) y uno más con leucemia (sin otras especificaciones) para llegar a un total de 18 enfermos en un grupo de 8 familias afectadas. El patrón encontrado fue de herencia mendeliana.

En la familia 2, afectada por mieloma múltiple, y en la familia 5, afectada por leucemia linfocítica crónica (**Figuras 1 y 3**) se encontró el fenómeno denominado anticipación; es decir, la edad de aparición de las neoplasias hematológicas fue menor en las nuevas generaciones de pacientes con respecto a las generaciones precedentes. En

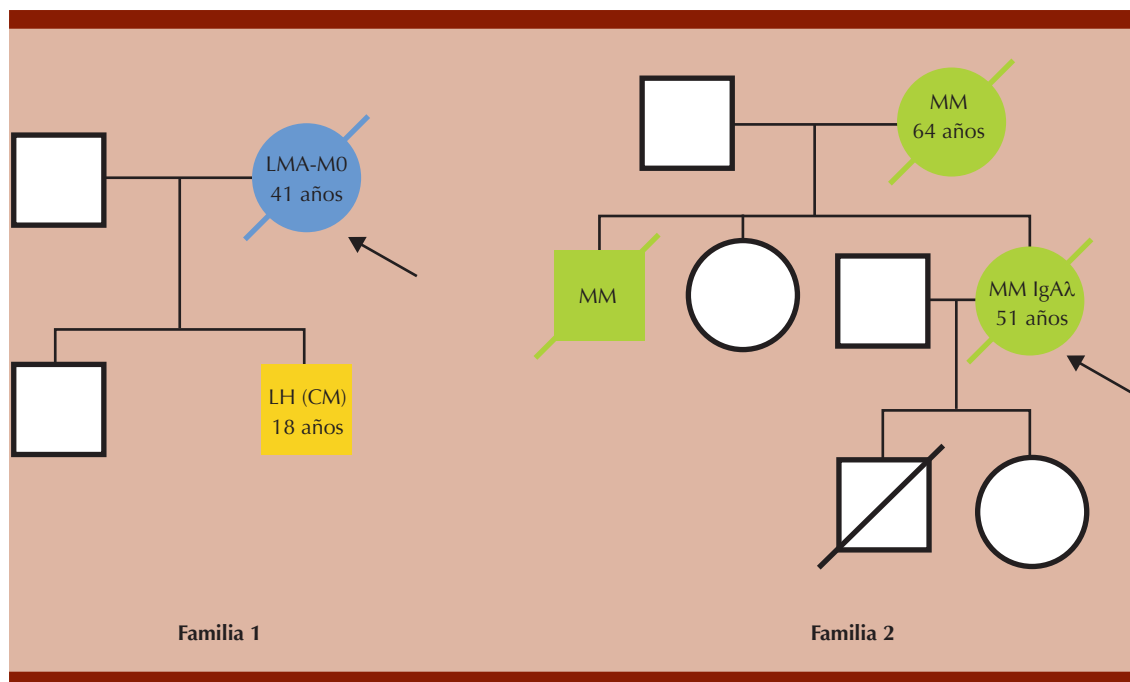


Figura 1. Familias 1 y 2.

LMA: leucemia mieloide aguda; LH: linfoma de Hodgkin; CM: celularidad mixta; MM: mieloma múltiple.

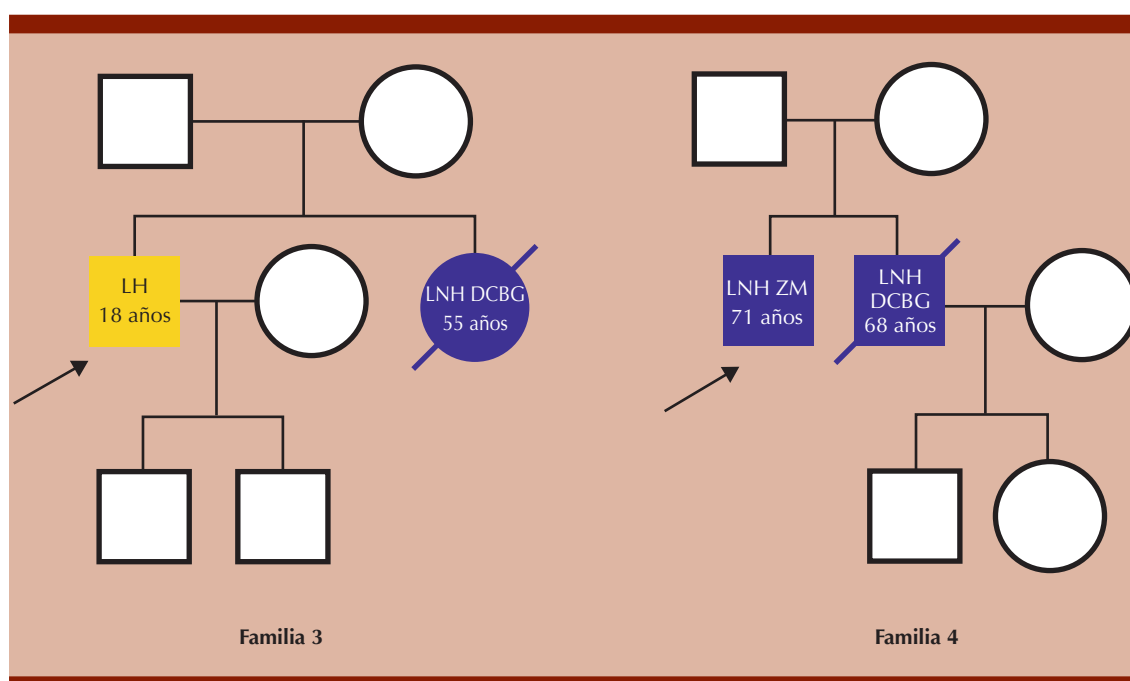


Figura 2. Familias 3 y 4.

LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin; LNH DCBG: linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes; LNH ZM: linfoma no Hodgkin de la zona marginal.

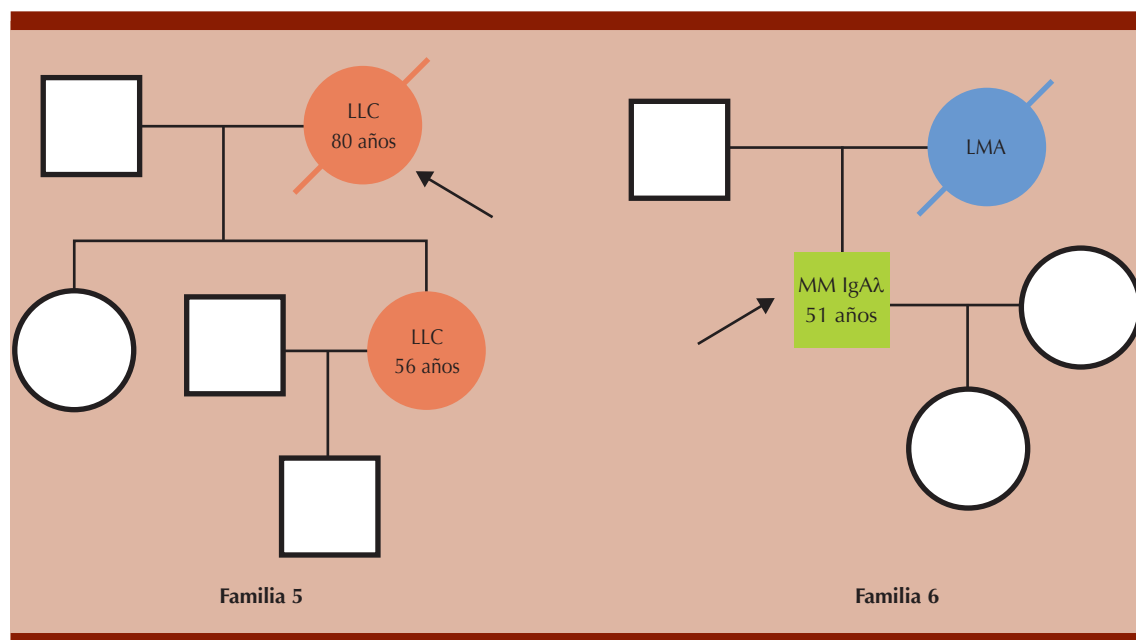


Figura 3. Familias 5 y 6.

LLC: leucemia linfocítica crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; MM: mieloma múltiple.

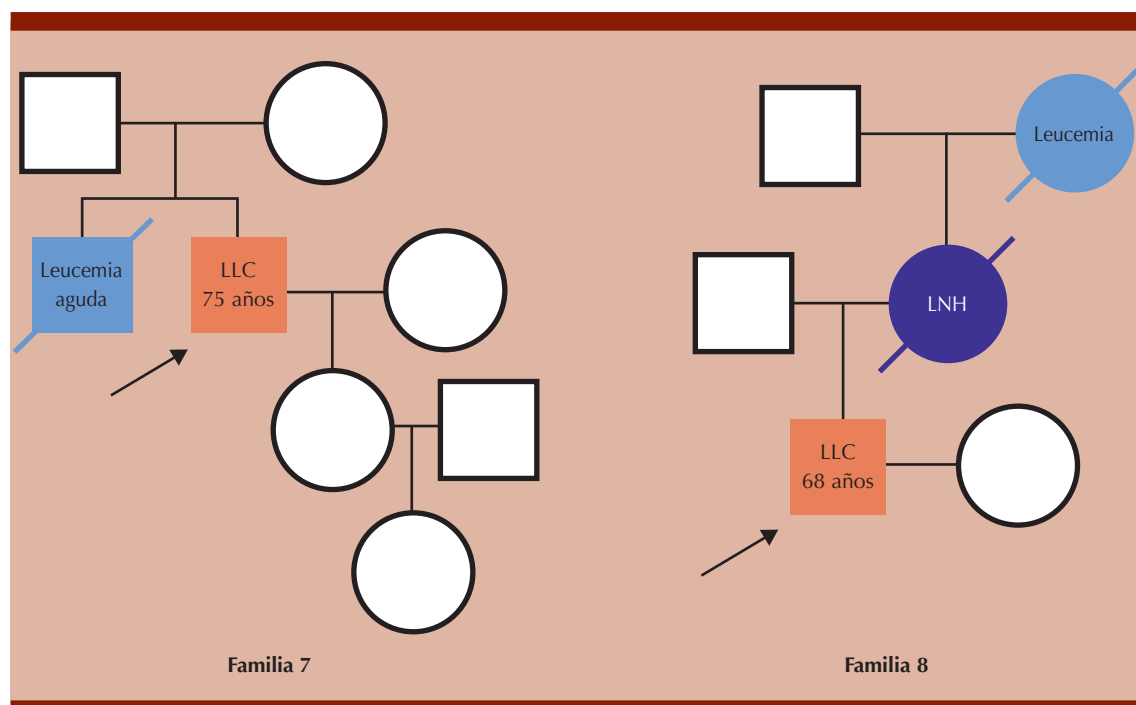


Figura 4. Familias 7 y 8.

LLC: leucemia linfocítica crónica; LNH: linfoma no Hodgkin.

los genogramas de las **Figuras 1 a 4** se observa: en la familia 1, la paciente padeció leucemia mieloide aguda a la edad de 41 años (en 2010), misma que logró la remisión completa después de recibir un esquema de quimioterapia 7 + 3 con Ara-C y daunorrubicina. Terminó sus tres consolidaciones y se le propuso un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, que rechazó. Mantuvo la remisión completa durante casi 3 años, tiempo en el que recayó sin responder al tratamiento de rescate y falleció. Siete años después, uno de sus hijos manifestó un linfoma de Hodgkin, tratado exitosamente con el esquema de ABVD, en Mexicali, y logró la curación.

En la familia 2, la paciente tenía 51 años (en 2012) cuando se le diagnosticó mieloma múltiple IgA λ y recibió tratamiento con múltiples líneas que incluyeron: talidomida más dexametasona, autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas, lenalidomida más bortezomib más dexametasona, carfilzomib más lenalidomida más dexametasona, daratumumab más carfilzomib más lenalidomida más dexametasona porque, durante su evolución, sufrió diversas recaídas. No obstante, logró una supervivencia global de 11 años y falleció en 2023. Tenía el antecedente de que su madre y un hermano habían padecido mieloma múltiple y fallecido por la misma enfermedad.

En la familia 3, el paciente era un varón quien, aproximadamente, a los 18 años, padeció linfoma de Hodgkin, recayó unos meses después de terminar su esquema de quimioterapia con 6 ciclos de ABVD y logró rescatarse con el esquema de ESHAP, con el que logró la curación y actualmente vive. En 2023 a su hermana, de 55 años, se le diagnosticó linfoma no Hodgkin difuso de células grandes de estirpe B, CD20+, gástrico, que fue resistente al tratamiento con R-CHOP, sin respuesta al esquema de rescate; falleció en octubre de 2023 por actividad de la enfermedad.

En cuanto a la familia 4, el paciente era un hombre de 71 años, quien padeció linfoma no Hodgkin de la zona marginal en 2016; logró la remisión con rituximab para, posteriormente, continuar en vigilancia en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Dos años después, un hermano de 68 años padeció linfoma no Hodgkin DCGB, CD20+, estadio IV, resistente al tratamiento con R-EPOCH y falleció en 2019.

La familia 5 incluyó a una mujer con leucemia linfocítica crónica en etapa Rai 0, diagnosticada a la edad de 80 años (año 2008) y tratada, inicialmente, con observación; más tarde recibió algunos ciclos de clorambucil y prednisona con fines de citorreducción. Falleció por causas ajenas a la leucemia linfocítica crónica. En 2016, su hija, de 56 años, acudió a donar sangre, pero fue rechazada por tener leucocitosis y linfocitosis en la biometría hemática. A la muestra se le practicó citometría de flujo y se le diagnosticó leucemia linfocítica crónica que, en la actualidad, se trata con ibrutinib.

En cuanto a la familia 6, el paciente era un varón de 51 años quien, en 2022, fue diagnosticado con mieloma múltiple IgA λ de alto riesgo y logró la remisión completa con un cuádruple esquema con daratumumab, lenalidomida, bortezomib y dexametasona. Posteriormente recibió un autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas en diciembre de 2022. En la actualidad recibe un esquema de mantenimiento en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Al interrogatorio, el paciente refirió que su madre había padecido leucemia mieloide aguda.

En relación con la familia 7, al paciente se le diagnosticó leucemia linfocítica crónica en etapa Rai 0 a los 75 años. Únicamente se le mantiene en vigilancia; sin embargo, refirió que un hermano había fallecido de leucemia aguda.

Finalmente, en la familia 8 el paciente era un varón a quien, a los 68 años, se le diagnosticó

leucemia linfocítica crónica en etapa Rai 0; también se mantuvo en vigilancia. Informó que la madre había padecido linfoma no Hodgkin y la abuela materna leucemia.

DISCUSIÓN

Esta serie de pacientes y sus respectivos familiares afectados por diversas neoplasias hematológicas malignas nos refuerza el concepto de que es muy recomendable identificar estos casos a fin de otorgar un consejo genético a las familias afectadas y dar un seguimiento estrecho a los parientes porque tienen un riesgo potencial de padecer enfermedades afines y, de ser así, establecer el diagnóstico de manera oportuna. Si bien, los estudios genéticos con marcadores moleculares no fueron el objetivo de este estudio, haber encontrado un 6.1% de la población de pacientes con familiares de primer grado también afectados por neoplasias similares exige un estudio epidemiológico y genético, idealmente, a través de las clínicas de neoplasias genéticas institucionales, como ocurre en algunos países industrializados⁴ y en pocas instituciones de salud en nuestro país, como el Instituto Nacional de Cancerología en la Ciudad de México.

CONCLUSIONES

Si bien el tamaño de la muestra es pequeño debido a que pertenece a una población de pacientes atendidos en la consulta privada, los resultados

no dejan de ser interesantes y relevantes porque reflejan los hallazgos en una población de pacientes mestizos y habitantes de un país en vías de desarrollo con características epidemiológicas y demográficas que difieren de las de los países industrializados y cuyos resultados no son muy diferentes a los que solemos encontrar en la bibliografía científica internacional.

Agradecimientos

A la LDG Alejandra Sánchez Cárdenas por la elaboración de las gráficas.

REFERENCIAS

1. Fox LC. Unraveling family ties in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2023; 141: 1240-1. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018076>
2. Goldin LR, Landgren O, Marti GE, Caporaso NE. Familial aspects of chronic lymphocytic leukemia, monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL), and related lymphomas. *European J Clin Med Oncol* 2010; 2: 119-26.
3. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1479-83. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.19.1479>
4. DiNardo CD, Bannon SA, Routbort M, Franklin A, et al. Evaluation of patients and families with concern for predispositions to hematologic malignancies within the hereditary hematologic malignancy clinic (HHMC). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: 417-28. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.04.001>
5. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, Sundquist K, et al. Analysis of 153,115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood* 2019; 134: 960-9. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001362>

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.33

Administración de hierro intravenoso en el tratamiento de la anemia asociada con el cáncer ginecológico o de mama en una clínica de anemias

Administration of intravenous iron in the treatment of anemia associated with gynecological or breast cancer in an anemia clinic.

Alexis Nevid Fuentes Otero,¹ Abril Adriana Arellano Llamas,² Efreén Horacio Montaña Figueroa³

Resumen

OBJETIVO: Describir los tipos, severidad y respuesta al tratamiento de la anemia a 12 semanas de seguimiento de mujeres con cáncer ginecológico o de mama.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal, que incluyó mujeres con cáncer ginecológico o de mama referidas a la clínica de anemias del Hospital de Gineco-Obstetricia 3, CMN La Raza, de junio de 2023 a junio de 2024. Se analizaron variables relacionadas con el tipo de cáncer (cervicouterino, mama, ovario, endometrio y vagina), estadio, tipo de anemia (ferropénica, multifactorial y carencial) y severidad. Se evaluaron las concentraciones de hemoglobina al diagnóstico, la existencia de sangrado clínico y síntomas de anemia, así como la respuesta al tratamiento a 12 semanas de seguimiento.

RESULTADOS: Se incluyeron 31 pacientes. La distribución por tipo de cáncer fue: cervicouterino (18 de 31 pacientes), mama (5 de 31), ovario (3 de 31), endometrio (3 de 31) y vagina (2 de 31). Veinte pacientes estaban en estadio I-II y once en el III-IV. La anemia ferropénica predominó, seguida de la multifactorial y la carencial. El tratamiento incluyó hierro intravenoso y eritropoyetina en todos los casos, cianocobalamina y ácido fólico en 6 pacientes y transfusiones en 10.

CONCLUSIONES: El tratamiento intensivo de la anemia en mujeres con cáncer ginecológico o de mama permite una recuperación significativa de los parámetros eritrocitarios y una marcada disminución de los síntomas.

PALABRAS CLAVE: Anemia; anemia ferropénica; cáncer de mama.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the types, severity, and response to treatment of anemia at 12 weeks of follow-up in women with gynecological or breast cancer.

MATERIALS AND METHODS: Observational, retrospective, and longitudinal study including women with gynecological or breast cancer referred for anemia to the anemia clinic of Gynecology-Obstetrics Hospital 3, CMN La Raza, from June 2023 to June 2024. Variables related to cancer type (cervical, breast, ovarian, endometrial, and vaginal), stage, type of anemia (iron deficiency, multifactorial, and deficiency), and severity were analyzed. Hemoglobin concentrations at diagnosis, the presence of clinical bleeding and symptoms of anemia, and response to treatment at 12 weeks of follow-up were assessed.

¹ Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México, campus San Fernando, Ciudad de México.

² Jefa de la División de Investigación en Salud.

³ Servicio de Hematología, División de Auxiliares de Diagnóstico. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Obstetricia 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: 13 de noviembre 2024

Aceptado: 24 de abril 2025

Correspondencia

Efreén Horacio Montaña Figueroa
efreen.montano@imss.gob.mx

Este artículo debe citarse como: Fuentes-Otero AN, Arellano-Llamas AA, Montaña-Figueroa EH. Administración de hierro intravenoso en el tratamiento de la anemia asociada con el cáncer ginecológico o de mama en una clínica de anemias. Hematol Méx 2025; 1: 1-8.

RESULTS: There were included 31 patients. Frequency of cancer types: cervical (18 out of 31 patients), breast (n = 5), ovarian (n = 3), endometrial (n = 3), and vaginal (n = 2). Twenty patients were in stage I-II and 11 in III-IV. Iron deficiency was the predominant type of anemia, followed by multifactorial and deficiency-related. Treatment included intravenous iron and erythropoietin in all patients, cyanocobalamin and folic acid in 6 and transfusions in 10.

CONCLUSIONS: Intensive management of anemia in women with gynecological or breast cancer shows recovery of erythrocyte parameters and reduces the frequency of anemia symptoms.

KEYWORDS: Anemia; Iron deficiency; Breast cancer.

ANTECEDENTES

La anemia es una comorbilidad común en pacientes oncológicos. El 59% de las pacientes con cáncer ginecológico, desde el momento del diagnóstico, ya tienen anemia y puede manifestarse en el transcurso del tratamiento, incluso, en el 90.7% de los casos,^{1,2} ya sea por efecto directo de la enfermedad o secundario al tratamiento. La anemia se relaciona con menor supervivencia, peor control de la enfermedad y mala calidad de vida.^{3,4}

En mujeres la anemia se diagnostica por hemoglobina menor de 12 g/dL y la OMS clasifica su severidad de la siguiente forma: grado I, leve (10.0-12.0 g/L); grado II, moderada (8.0-9.9 g/L); grado III, grave (7.9-6.0 g/L); grado IV, grave (< 6.0 g/L).⁵

La hipoxia que se genera en los tumores provoca disfunción vascular, lo que altera el metabolismo de las células neoplásicas; esto, en parte, contribuye a la resistencia de las células tumorales a la quimioterapia. La anemia es un facilitador de la hipoxia.⁶ La calidad de vida de los pacientes con cáncer mejora con el tratamiento concomitante de la anemia al recibir estimulantes de colonias de eritrocitos.⁷

Según asociaciones internacionales, como la *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), la existencia de las clínicas de anemia es decisiva para establecer un diagnóstico preciso, dar un tratamiento personalizado y llevar a cabo una gestión eficiente de recursos. De este modo, se mejoran los resultados en salud y se optimiza el tratamiento de esta enfermedad.⁸ En contextos como la cirugía ortopédica, ginecológica y general, el tratamiento estandarizado de la anemia ha mostrado beneficios.^{9,10,11}

El Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional La Raza cuenta con una clínica de anemias que se encarga de optimizar los recursos disponibles para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. El estudio y diagnóstico del tipo de anemia se basa en el resultado de la citometría hemática y, de ser posible, de una cinética de hierro. La anemia ferropénica se caracteriza por microcitosis y descenso de los índices eritrocitarios. La multifactorial se asocia con marcadores de inflamación. La carencial (deficiencia de vitamina B₁₂, ácido fólico o ambos) se distingue por macrocitosis. Se evalúa inicialmente la concentración de hemoglobina para confirmar anemia y, en conjunto con los parámetros eritrocitarios y la historia clínica, se plantea un diagnóstico más preciso. Se hace

seguimiento tras el inicio del tratamiento para medir la respuesta al mismo.¹²

En la clínica, la dosis de hierro intravenoso se calcula según el peso y la hemoglobina con la fórmula de Ganzoni (dosis de hierro total = peso actual del paciente x (15- hemoglobina actual) x 2.4 + almacén de hierro). Esta fórmula es la mejor manera de determinar la deficiencia de hierro, aunque aún no hay un consenso sobre su uso, pero los ensayos clínicos que administraron hierro en el tratamiento de la anemia sistemáticamente usan esta fórmula, por lo que en la clínica de anemia se decidió su implementación.¹³ Esta fórmula se ha usado en otros estudios que analizan la reserva de hierro para decidir su posología.^{14,15,16} Para la administración de eritropoyetina, se indica una dosis estándar de 12,000 UI a la semana, basada en guías clínicas y estudios sobre el tratamiento de la anemia, sobre todo en pacientes con cáncer, independientemente de su tratamiento (quimioterapia o radioterapia).¹⁷

Los cánceres de mama y ginecológico (ovario, útero, cuello uterino, vagina y vulva) son los más frecuentes en mujeres mexicanas y la tercera causa de mortalidad en México en 2023.¹⁸ El Hospital de Gineco-Obstetricia 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social es una unidad de referencia nacional para la atención de estos padecimientos. El tratamiento habitual de cada tipo de cáncer depende del estadio, subtipo histológico y lo definen los servicios de oncología médica y oncología quirúrgica. En los pacientes con anemia estos servicios inician un tratamiento y los casos que son considerados de difícil diagnóstico o tratamiento se envían a la clínica de anemias.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y longitudinal, efectuado en la clínica de anemias de la Unidad Médica de Alta Especialidad,

Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Centro Médico Nacional La Raza, que es una unidad de tercer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social que forma parte del sistema nacional de salud pública, donde se atienden personas trabajadoras y sus familias. Este hospital atiende padecimientos de gran complejidad y abarca el norte de la Ciudad de México, la zona oriente del Estado de México y el estado de Hidalgo. También recibe personas del resto del país. Hasta 2023 se calcula que esta área de influencia atendió a una población de 4 millones 571 mil mujeres entre 20 y 59 años. La consulta externa de oncología quirúrgica y médica atendió, en 2024, 62,883 consultas médicas de acuerdo con los registros del Sistema de Información de Atención Integral de la Salud (SIAIS).

Criterios de inclusión: pacientes con algún tipo de cáncer ginecológico o de mama que fueron referidas por anemia a la clínica entre junio de 2023 y junio de 2024 y tuvieron un seguimiento de, por lo menos, 12 semanas.

Criterios de exclusión: enfermedad diferente de cáncer ginecológico o de mama, anemia con causa hereditaria o sin seguimiento mínimo de 12 semanas.

Los resultados de laboratorio se evaluaron directamente de la base de datos del laboratorio. El médico hematólogo interrogó en cada consulta a la paciente en cuanto a los síntomas de anemia, y se registró en la nota. De forma general, se preguntó si había cansancio, fatiga, sensación de fortaleza, hiporexia, cefalea, disnea y palpitaciones. Aunque hay algunas escalas para valorar la severidad clínica de la anemia, no se utilizaron por ser poco prácticas.

Se decidió una observación mínima de 12 semanas del tratamiento de la anemia debido a que en la guía de práctica clínica "Prevención, diag-

nóstico y tratamiento de hierro por deficiencia de hierro en niños y adultos” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS/415/10) se reporta que el seguimiento de la respuesta terapéutica debe medirse trimestralmente.⁵

El análisis estadístico se realizó en SPSS V25. Se describen según distribución (normal o libre) medias o medianas y desviación estándar o rango intercuartilar, frecuencia y porcentajes. Las diferencias entre el estado pre y postratamiento a 12 semanas se hizo con U de Mann-Whitney o χ^2 .

RESULTADOS

De 54 registros de personas atendidas por anemia y cáncer, 31 cumplieron los criterios de inclusión. Las características generales de la muestra se muestran en el **Cuadro 1**. La media de edad fue de 53.35 ± 10.05 años. El tipo de cáncer más frecuente fue el cervicouterino (18 de 31 pacientes). El estadio del cáncer fue I a II en la mayoría de las pacientes (20 de 31). El **Cuadro 1** muestra que el tipo de anemia más frecuente fue la ferropénica y la severidad se concentró entre el grado II y III de la OMS (27 de 31 pacientes).

El **Cuadro 2** describe cómo se recibió a las pacientes y el tipo de tratamiento ofrecido. Se observa que antes de la valoración en la clínica de anemias, 15 de 31 pacientes ya habían recibido tratamiento con hierro oral y 10, alguna transfusión. El esquema de tratamiento prescrito en todos los casos fue hierro intravenoso (1000 y 2000 mg en tres aplicaciones) y eritropoyetina, en algunos casos cianocobalamina y ácido fólico y, finalmente, durante el tratamiento en la clínica, 8 pacientes requirieron alguna transfusión.

El **Cuadro 3** describe la respuesta de la anemia al tratamiento; sobresale un incremento significativo de la hemoglobina (**Figura 1**), el hematocrito y la concentración media de hemoglobina corpuscular, además de una disminución de los síntomas de anemia e, incluso, después de 12

Cuadro 1. Características epidemiológicas generales de las pacientes atendidas en la clínica de anemias (n = 31)

Edad (años), media DE	53.35 ± 10.05
Tipo de cáncer	n
Cervicouterino	18
Mama	5
Ovario	3
Endometrio	3
Vagina	2
Estadio de la enfermedad oncológica	
I	8
II	12
III	6
IV	5
Tipo de anemia diagnosticada	
Ferropénica	23
Multifactorial	7
Carencial	1
Severidad de la anemia (OMS)	
I	2
II	15
III	12
IV	2

semanas, 13 de 31 pacientes alcanzaron una concentración de hemoglobina igual o mayor de 11 g/dL. En 20 pacientes se incrementó, por lo menos, 1.5 g/dL de la concentración basal.

El seguimiento promedio en la clínica de anemias fue de 20 semanas, con límites de 14.8 y 28.7 semanas. La duración del seguimiento total de las pacientes fue de cinco meses.

DISCUSIÓN

Las clínicas de anemia optimizan los recursos y generan efectos positivos en diversos grupos de pacientes oncológicos. Además, la anemia afecta negativamente la calidad de vida y la supervivencia de las personas con cáncer.^{1,2} No obstante, existe escasa información respecto de

Cuadro 2. Tratamiento hematológico aplicado en clínica de anemia (n = 31)

Tratamiento	n
Antes de atenderse en la clínica de anemia	
Hierro oral	15
Requerimiento de transfusiones antes del tratamiento	10
Tratamiento en la clínica de anemia	
Hierro intravenoso	31
Dosis acumulada de hierro IV (mg). Mediana (RIC)	1100 (1000-2000)
Cantidad de aplicaciones de hierro IV. Mediana (RIC)	3 (2-4)
Cianocobalamina	6
Ácido fólico	6
Eritropoyetina	31
Requirió transfusión	8
Tolerancia al tratamiento	27

las clínicas de anemia en el contexto del cáncer ginecológico, porque la mayor parte de los estudios se centran en el tratamiento preoperatorio y en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Aunque el cáncer de mama es el más prevalente en México, en la clínica de anemias se reportó con mayor frecuencia el cáncer cervicouterino. Esto se explica porque este cáncer provoca, con frecuencia, sangrado activo, irregular y abundante, sumado a que la quimioterapia basada en platinos, aplicada en este grupo de pacientes, contribuye a este fenómeno.^{18,19,20} Asimismo, se observaron más casos en estadios avanzados de este tipo de neoplasia.

El diagnóstico etiológico de la anemia, mediante herramientas clínicas, permitió comprobar que la anemia ferropénica fue la más común, seguida por la multifactorial, lo que es similar a lo reportado en la población femenina en general. Por ejemplo, en el servicio de oncología médica del Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla se observó alta prevalencia de estos tipos

de anemia en pacientes oncológicas, incluidos casos de cáncer cervicouterino y de mama.²¹

Al analizar la severidad, el grado 2 o moderado fue el más frecuente, afectó a 15 de 31 casos, en los que se manifiestan clínicamente los signos y síntomas del síndrome anémico, debido a que a concentraciones bajas de hemoglobina, los eritrocitos no pueden suministrar oxígeno de forma adecuada al organismo. La manifestación clínica varía en función del descenso de la hemoglobina respecto al valor basal de cada paciente o de la coexistencia de inflamación crónica con elevados requerimientos metabólicos, como se observó en la cohorte de este estudio.²²

En cuanto al tratamiento hematológico aplicado en la clínica de anemias, todas las pacientes recibieron hierro intravenoso y eritropoyetina, lo que trajo consigo un incremento de la hemoglobina, disminución significativa de los síntomas anémicos y uso racional de las transfusiones. Un metanálisis publicado en la Revista Canadiense de Anestesiología, que incluyó 25 ensayos controlados aleatorizados de pacientes prequirúrgicos, demostró que esta combinación terapéutica mejora significativamente la situación clínica y reduce la necesidad de transfusiones.⁴

El tratamiento actual de la deficiencia de hierro en el contexto oncológico incluye la reposición del hierro, el uso de eritropoyetina y, en última instancia, las transfusiones, debido a sus riesgos, costos y escasez. La administración combinada de hierro y eritropoyetina potencia la efectividad de forma sinérgica, lo que permite alcanzar una respuesta terapéutica más rápida; la vía parenteral es la preferida en este grupo de pacientes.²³

La anemia en pacientes con cáncer no se debe únicamente a la deficiencia de hierro, sino que también está influida por un proceso inflamatorio crónico inducido por el tumor y por los efectos secundarios de la quimioterapia. Estos

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento en la clínica de anemias

	Inicial (n = 31)	Final (n = 31)	p < 0.05
Parámetros eritrocitarios			
Hemoglobina g/dL. Mediana (RIC)*	8.5 (7.8-9)	10.9 (9-12.2)	0.0001
Hematocrito %. Mediana (RIC) *	28 (25.1-29)	33.4 (29.3-37)	0.0001
VCM fL. Mediana (RIC)*	85 (81-94.3)	83.3 (74.4-92.9)	0.505
HCM pg/cL. Mediana (RIC)*	26.1 (25.1-28.3)	27.4 (22.8-29.8)	0.651
CHCM mg/dL. Mediana (RIC)*	29.9 (29.3-33.3)	31.5 (30.5-32.5)	0.002
Cambio de hemoglobina al final del tratamiento g/dL. Mediana (RIC)		+1.7 (0.5-3.9)	
Síntomas de anemia, n**	13	5	0.013
Respuesta de acuerdo con el cambio de la hemoglobina			
La hemoglobina disminuyó, n		5	
La hemoglobina no se modificó, n		0	
La hemoglobina aumentó < 1.5 g/dL, n		6	
La hemoglobina aumentó > 1.5 g/dL, n		20	
La hemoglobina fue mayor de 11 g/dL, n		13	

Pruebas estadísticas utilizadas: * U de Mann-Whitney; ** χ^2 .
RIC: rango intercuartil.

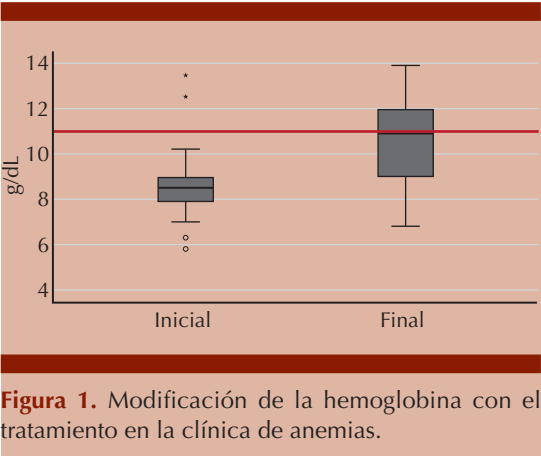


Figura 1. Modificación de la hemoglobina con el tratamiento en la clínica de anemias.

mecanismos están mediados por citocinas inflamatorias, como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que alteran la producción de eritrocitos. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis pueden contrarrestar el efecto inhibitorio de estas citocinas en la médula ósea.²⁴

En cuanto a la supervivencia general, en el cáncer de endometrio la anemia y la necesidad de transfusión se asocian con peor supervivencia.²⁵ En pacientes con cáncer cervicouterino, la necesidad de transfusión se ha reportado en un 14.8%, lo que se relaciona con mayor estancia hospitalaria, complicaciones como delirio y trombosis,²⁶ y un efecto negativo en el pronóstico.²⁷ La implementación de protocolos de tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer de ovario ha demostrado reducir la indicación de transfusiones y evitar retrasos en la aplicación de quimioterapia.²⁸

El análisis de costo-efectividad del tratamiento con hierro intravenoso, efectuado en el contexto de la optimización preoperatoria en cirugías de rodilla, evidenció una reducción de la exposición a transfusiones (13,336 vs 4342 unidades), a pesar del costo adicional de la administración de hierro en visitas extrahospitalarias, que resulta menos costoso que la transfusión.²⁹ En este estu-

dio se observó una alta tasa de tolerancia (27 de 31 pacientes), con efectos adversos leves que no requirieron la suspensión del tratamiento.

Limitaciones

Las principales limitantes del estudio son su diseño retrospectivo, en conjunto con periodo de seguimiento incompleto en algunos casos debido a la pérdida de seguimiento, lo que pudo estar condicionado por ciertos factores: pérdida de seguridad social, desenlaces fatales, hospitalizaciones o falta de apego terapéutico. La heterogeneidad en el tipo de cáncer, la variabilidad en la propensión al sangrado, las alteraciones gastrointestinales inherentes al tratamiento y la diversidad de estadios podrían introducir sesgos en la evaluación de la severidad de la anemia y en la respuesta terapéutica. Algunos factores: tipo de quimioterapia, efectos de la radioterapia y otras variables no se midieron, y deberían incluirse en futuros estudios prospectivos con muestras significativamente mayores.

El modelo terapéutico basado en una clínica de anemias logró una respuesta rápida, lo que optimiza el uso de recursos y mejora los parámetros bioquímicos y clínicos de las pacientes. Esto abre nuevas líneas de investigación para evaluar la relación costo-efectividad del tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos, con posibles implicaciones clínicas y económicas nacionales. La optimización del tratamiento de la anemia en diversos escenarios requiere el desarrollo de procesos diagnósticos y terapéuticos estandarizados que permitan un diagnóstico oportuno y de bajo costo, un tratamiento empírico eficaz y una valoración temprana de la respuesta, de modo que solo los pacientes que realmente lo requieran reciban un tratamiento más intensivo.

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el comité local de ética en investigación con el registro R-2024-

3504-032 en la plataforma Sistema de Registro Electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud (SIRELCIS) del Instituto Mexicano del Seguro Social.

CONCLUSIONES

La atención de la anemia en las mujeres con cáncer ginecológico o de mama, a través de una clínica de anemias, optimiza los recursos hospitalarios y tiene resultados bioquímicos y clínicos favorables en las pacientes.

REFERENCIAS

1. Ferro KB. Evaluación y manejo de la anemia en el paciente oncológico. *Rev Mex Med Transfusional* 2022; 14 (S1): s94-95.
2. Ning K, Sun X, Liu L, He L. Prevalence and contributing factors of anemia in patients with gynecological cancer: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2024; 14: 10628. <https://doi.org.10.1038/s41598-024-61015-4>
3. Paitan V, Alcarraz C, Leonardo A, Valencia G, et al. Anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2018; 35 (2): 250-8.
4. Kei T, Mistry N, Curley G, Pavenski K, et al. Efficacy and safety of erythropoietin and iron therapy to reduce red blood cell transfusion in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth J Can Anesth* 2019; 66 (6): 716-31. <https://doi.org.10.1007/s12630-019-01351-6>
5. Instituto Mexicano del Seguro Social. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Deficiencia de Hierro en Niños y Adultos. Instituto Mexicano del Seguro Social; 2010.
6. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia Auckl NZ* 2015; 3: 83-92. <https://doi.org.10.2147/HP.S9341>
7. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux PY, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95 (4): 888-95. <https://doi.org.10.1002/cncr.10763>
8. Leahy MF, Roberts H, Mukhtar SA, Farmer S, et al. A pragmatic approach to embedding patient blood management in a tertiary hospital. *Transfusion (Paris)* 2014; 54 (4): 1133-45. <https://doi.org.10.1111/trf.12362>
9. Johnson RC, Samra I, Keshava N, Yadav AK, et al. Re-evaluating the need of postoperative blood testing in low-risk patients after primary elective arthroplasty: A single-centre retrospective analysis. *Cureus* 2024; 16 (12): e76364. <https://doi.org.10.7759/cureus.76364>

10. Guinn NR, Fuller M, Murray S, Aronson S, Duke Perioperative Enhancement Team (POET). Treatment through a preoperative anemia clinic is associated with a reduction in perioperative red blood cell transfusion in patients undergoing orthopedic and gynecologic surgery. *Transfusion (Paris)* 2022; 62 (4): 809-16. <https://doi.org.10.1111/trf.16847>
11. Ellermann I, Bueckmann A, Eveslage M, Buddendick H, et al. Treating Anemia in the Preanesthesia Assessment Clinic: Results of a Retrospective Evaluation. *Anesth Analg* 2018; 127 (5): 1202-10.
12. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450 (1): 15-31. <https://doi.org.10.1111/nyas.14092>
13. Koch TA, Myers J, Goodnough LT. Intravenous iron therapy in patients with iron deficiency anemia: Dosing considerations. *Anemia* 2015; 2015: 763576. <https://doi.org.10.1155/2015/763576>
14. Halder P, Kant S, Singh A, Kaur R. Intravenous iron sucrose when administered to moderately anemic pregnant women raises the hemoglobin concentration and replenishes body iron at 6 months. *J Fam Med Prim Care* 2024; 13 (11): 5009-13. https://doi.org.10.4103/jfmpc.jfmpc_725_24
15. Kant S, Halder P, Malhotra S, Kaur R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose rapidly increases haemoglobin and serum ferritin among pregnant females with moderate-to-severe anaemia: A single-arm, open-label trial. *Natl Med J India* 2020; 33 (6): 324-8. <https://doi.org.10.4103/0970-258X.321145>
16. LaVallee C, Cronin P, Bansal I, Kwong WJ, Boccia R. Importance of initial complete parenteral iron repletion on hemoglobin level normalization and health care resource utilization: A retrospective analysis. *Pharmacotherapy* 2019; 39 (10): 983-93. <https://doi.org/10.1002/phar.2319>
17. Kaufner L, von Heymann C, Henkelmann A, Pace NL, et al. Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 8 (8): CD012451. <https://doi.org.10.1002/14651858.CD012451.pub2>
18. INEGI. Estadísticas a propósito del Día Mundial contra el Cáncer. INEGI; 2024. <https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=8823>
19. Marchal C, Rangeard L, Brunaud C. [Anemia impact on treatments of cervical carcinomas]. *Cancer Radiother Soc Francaise Radiother Oncol* 2005; 9 (2): 87-95. <https://doi.org.10.1016/j.canrad.2005.01.004>
20. Lavey RS, Liu PY, Greer BE, Robinson WR, et al. Recombinant human erythropoietin as an adjunct to radiation therapy and cisplatin for stage IIB-IVA carcinoma of the cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 95 (1): 145-51. <https://doi.org.10.1016/j.ygyno.2004.07.009>
21. Kim SJ, Ha SY, Choi BM, Lee MY, et al. The prevalence and clinical characteristics of cancer among anemia patients treated at an outpatient clinic. *Blood Res* 2013; 48 (1): 46-50. <https://doi.org.10.5045/br.2013.48.1.46>
22. Guzmán Llanos MJ, Guzmán Zamudio JL, Llanos de los Reyes-García MJ. Significado de la anemia en las diferentes etapas de la vida. *Enferm Glob* 2016; 15 (43): 407-18.
23. Busti F, Marchi G, Ugolini S, Castagna A, Girelli D. Anemia and iron deficiency in cancer patients: role of iron replacement therapy. *Pharm Basel Switz* 2018; 11 (4): 94. <https://doi.org.10.3390/ph11040094>
24. Flores-Balcazar C, Rosales-Perez S, Galvan-Salazar G, López-Navarro O. Anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos: papel de los agentes eritropoyéticos. *Arch Med* 2015; 11 (1): 1.
25. Foggin HH, Lambert P, Tsang LF, Nachtigal MW, et al. Anaemia, blood transfusions and survival in high-grade endometrial cancer: retrospective study. *BMJ Support Palliat Care* 2024; spcare-2024-005296. <https://doi.org.10.1136/spcare-2024-005296>
26. Chen C, Zhu B, Wang Y, Zhao Y, et al. Incidence and risk factor of blood transfusion after abdominal radical hysterectomy for cervical cancer: a 10-year retrospective study of the US nationwide inpatient sample. *BMC Cancer* 2024; 24 (1): 1454. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13216-3>
27. Abrar SS, Azmel Mohd Isa S, Mohd Hairon S, Yaacob NM, Ismail MP. Prognostic factors for cervical cancer in Asian populations: a scoping review of research from 2013 to 2023. *Cureus* 2024; 16 (10): e71359.
28. Norbeck A, Bengtsson J, Malander S, Asp M, Kannisto P. Safe to save blood in ovarian cancer surgery - time to change transfusion habits. *Acta Oncol Stockh Swed* 2024; 63: 728-35. <https://doi.org.10.2340/1651-226X.2024.40435>
29. Basora M, Pereira A, Coca M, Tió M, Lozano L. Cost-effectiveness analysis of ferric carboxymaltose in pre-operative haemoglobin optimisation in patients undergoing primary knee arthroplasty. *Blood Transfus Trasfus Sangu* 2018; 16 (5): 438-42. <https://doi.org.10.2450/2018.0031-18>

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.1

Leucemia mieloide crónica: desafíos clínicos en el tratamiento de la resistencia a inhibidores de cinasa de tirosina y complicaciones cardiovasculares

Chronic myeloid leukemia: Clinical challenges in the treatment of tyrosine kinase inhibitor resistance and cardiovascular complications.

Carolina García,¹ Rocío Luna,^{1,2} Tania Martínez,¹ Jessica Nájera,¹ Ángel Carrillo,¹
Gilberto Barranco^{1,3}

Resumen

ANTECEDENTES: La leucemia mieloide crónica ha transformado su pronóstico gracias a la administración de inhibidores de tirosina cinasa. Sin embargo, la aparición de resistencia y complicaciones cardiovasculares continúa siendo un reto, particularmente en América Latina.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 45 años con leucemia mieloide crónica en fase crónica, portador de la mutación T315I, quien fue tratado con ponatinib tras pérdida de respuesta molecular mayor con imatinib. El paciente alcanzó respuesta molecular profunda (MR4.5), pero tuvo una trombosis venosa profunda que requirió suspensión temporal del fármaco, anticoagulación y ajuste de dosis. La terapia se reanudó a 30 mg diarios, con lo que logró mantener la respuesta sin recurrencia trombótica.

CONCLUSIONES: La experiencia demuestra que es posible lograr un control profundo y sostenido de la enfermedad con un tratamiento integral que equilibre eficacia y seguridad. Este enfoque resulta especialmente relevante en contextos latinoamericanos, donde persisten desafíos en acceso a tratamientos, diagnóstico oportuno y seguimiento molecular.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mieloide crónica; pronóstico; inhibidores de tirosina cinasa; América Latina.

Abstract

BACKGROUND: Chronic myeloid leukemia prognosis has significantly improved with tyrosine kinase inhibitors. However, treatment resistance and cardiovascular complications remain challenges, especially in Latin America.

CLINICAL CASE: A 45-year-old male patient diagnosed with chronic-phase chronic myeloid leukemia carrying the T315I mutation, who was treated with ponatinib after loss of major molecular response on imatinib. The patient achieved a deep molecular response (MR4.5) but developed deep vein thrombosis, prompting temporary treatment suspension, anticoagulation, and dose adjustment. Therapy was resumed at 30 mg daily, maintaining response without recurrence.

CONCLUSIONS: This experience demonstrates that deep and sustained disease control is achievable through comprehensive management, balancing efficacy and safety. Such an approach is especially critical in Latin America, where challenges in access to treatment, timely diagnosis, and molecular follow-up persist.

KEYWORDS: Chronic myeloid leukemia; Prognosis; Tyrosine kinase inhibitors; Latin America.

¹ Hospital Central Militar, Ciudad de México.

² Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Estado de México.

³ Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: 29 de octubre 2024

Aceptado: 3 de marzo 2025

Correspondencia

Gilberto Barranco Lampón
drgibalampon@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

García C, Luna R, Martínez T, Nájera J, Carrillo A, Barranco G. Leucemia mieloide crónica: desafíos clínicos en el tratamiento de la resistencia a inhibidores de cinasa de tirosina y complicaciones cardiovasculares. Hematol Méx 2025; 1: 1-11.

ANTECEDENTES

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa con incidencia anual de 2 casos por cada 100,000 personas. Representa aproximadamente el 15% de los casos de leucemia diagnosticados en adultos. Se estima que en 2024 se diagnosticaron alrededor de 9280 nuevos casos de leucemia mieloide crónica en Estados Unidos y aproximadamente 1280 pacientes morirán a causa de la enfermedad debido a su alta prevalencia en la actualidad.

Desde la introducción del imatinib en el año 2000, la mortalidad anual por leucemia mieloide crónica ha disminuido del 10-20% al 1-2%. La mortalidad específica por leucemia mieloide crónica es del 0.5-1%. Como consecuencia, la prevalencia de esta enfermedad en Estados Unidos, que se estimaba en unos 30,000 casos en el año 2000, ha aumentado en aproximadamente 9000 casos por año, para llegar a más de 150,000 casos en 2024. Las primeras estimaciones indican que la prevalencia de la leucemia mieloide crónica alcanzaría una meseta de aproximadamente 180,000 casos para los años 2030-2040.¹

En México y Latinoamérica, el panorama de la leucemia mieloide crónica tiene características particulares. Aunque el acceso a los inhibidores de tirosina cinasa ha mejorado la supervivencia de los pacientes, persisten retos relacionados con la resistencia al tratamiento y los efectos adversos cardiovasculares. Algunos factores (edad más joven al diagnóstico, diferencias en el acceso a terapias de segunda y tercera generación y limitaciones en la vigilancia molecular) plantean desafíos específicos en la región.^{2,3}

Este artículo revisa el tratamiento de la leucemia mieloide crónica mediante el análisis de un caso clínico representativo de resistencia a los inhibidores de tirosina cinasa y complicaciones cardiovasculares asociadas, con un enfoque

particular en los retos y estrategias en el contexto latinoamericano.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 45 años, residente de la Ciudad de México, sin antecedentes médicos relevantes. Fue diagnosticado con leucemia mieloide crónica en fase crónica, confirmada mediante cariotipo que mostró cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).

El paciente inició tratamiento con imatinib a dosis de 400 mg al día. A los 6 meses logró una respuesta citogenética completa y, a los 12 meses, una respuesta molecular mayor (BCR-ABL1 $\leq$ 0.1%).

Dieciocho meses después del inicio del tratamiento, el paciente tuvo pérdida de la respuesta molecular mayor, con incremento de las concentraciones de BCR-ABL1 al 5% (escala internacional). El estudio mutacional identificó la mutación T315I en el dominio de cinasa de BCR-ABL, conocida por conferir resistencia a los inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación.

Se inició tratamiento con ponatinib a dosis de 45 mg cada 24 horas, debido a su eficacia contra la mutación T315I. A los 6 meses de tratamiento con ponatinib, el paciente recuperó la respuesta molecular mayor.

A los 6 meses de tratamiento, el paciente tuvo trombosis venosa profunda en el miembro inferior izquierdo, manifestada como edema y dolor. La ultrasonografía Doppler confirmó un trombo en la vena femoral.

Se suspendió temporalmente el ponatinib y se inició anticoagulación con enoxaparina a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas. Una vez que se curó la trombosis venosa profunda, se redujo la dosis de ponatinib a 30 mg diarios para minimizar el

riesgo de eventos cardiovasculares. La anticoagulación se continuó con rivaroxabán en dosis de mantenimiento.

Se solicitó interconsulta con cardiología para el tratamiento integral del riesgo cardiovascular, que incluyó control estricto de la presión arterial y el perfil lipídico.

A los 12 meses de tratamiento con la dosis ajustada de ponatinib, el paciente alcanzó una respuesta molecular profunda (MR4.5) sin recurrencia de eventos tromboembólicos durante el seguimiento.

DISCUSIÓN

Epidemiología de la leucemia mieloide crónica en México

La leucemia mieloide crónica en Latinoamérica tiene características epidemiológicas particulares en comparación con otras regiones, lo que plantea retos únicos para su diagnóstico y tratamiento. Según el Global Burden of Disease Study, la incidencia y prevalencia de la leucemia mieloide crónica en esta región han mostrado un incremento progresivo en las últimas décadas, debido, en parte, a una mayor capacidad diagnóstica y al envejecimiento de la población.

En 2019, se estimó que en México la leucemia mieloide crónica afectaba a aproximadamente 0.2-0.4 personas por cada 100,000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 0.2-0.3 casos por cada 100,000 habitantes. Sin embargo, estas estadísticas provienen de registros poblacionales no especializados en cáncer, lo que podría generar datos no completamente representativos de la realidad y de lo observado en la práctica cotidiana.^{4,5,6}

Un ejemplo de esto es la proporción de pacientes con leucemia linfocítica crónica en relación con

los pacientes con leucemia mieloide crónica. Mientras que en Estados Unidos la leucemia linfocítica crónica es la leucemia crónica más frecuente, en México no suele observarse de la misma manera. Algunos estudios indican que la leucemia crónica más común en México es la leucemia mieloide crónica.⁴

Otro aspecto relevante en la epidemiología de la leucemia mieloide crónica en México y otros países de Latinoamérica es la edad al momento del diagnóstico. La mediana de edad al diagnóstico en estas regiones es considerablemente menor, alrededor de 40 y 50 años, en comparación con los 66 años que se reportan como mediana de edad en Estados Unidos. Esta diferencia podría estar influida por factores genéticos, ambientales y socioeconómicos que afectan a las poblaciones de Latinoamérica.^{2,3,7}

El hecho de que los pacientes en México se diagnostiquen a una edad más temprana implica que, muy probablemente, dependerán del tratamiento durante un tiempo más prolongado. Esto aumenta la probabilidad de que necesiten segundas o terceras líneas de tratamiento a lo largo de su vida, lo que también conlleva mayor riesgo de efectos adversos a largo plazo. Además, representa una carga económica más significativa para los pacientes y para los sistemas de salud.^{8,9,10}

Vigilancia de la respuesta al tratamiento en la leucemia mieloide crónica

La vigilancia de la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica es decisiva para evaluar la efectividad de la terapia y ajustar las estrategias de tratamiento de manera oportuna. La respuesta al tratamiento se evalúa en varios aspectos, desde la respuesta hematológica hasta la molecular y utiliza guías internacionales que se han actualizado en función de los avances terapéuticos y tecnológicos.^{11,12} **Figura 1**

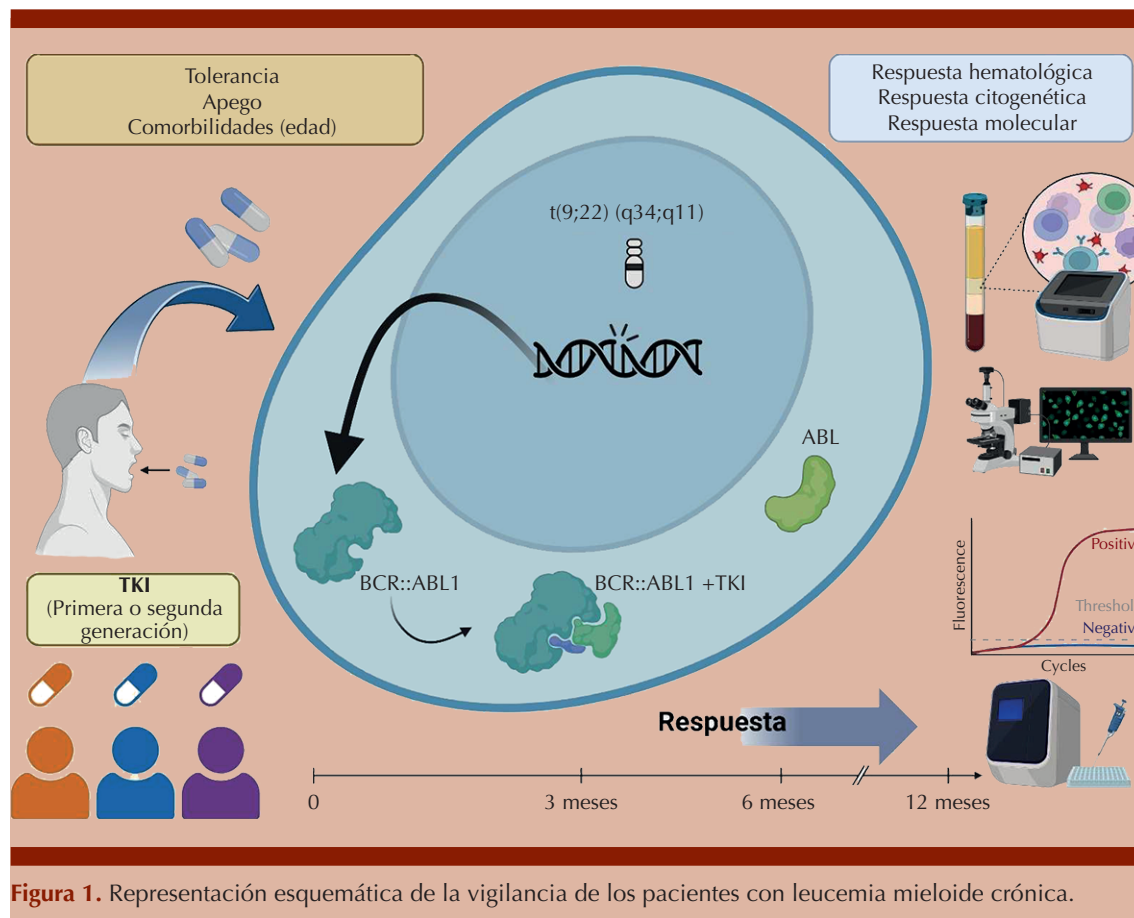


Figura 1. Representación esquemática de la vigilancia de los pacientes con leucemia mieloide crónica.

Respuesta hematológica completa

La respuesta hematológica completa es el primer hito en la evaluación del tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Se caracteriza por la normalización de los recuentos de células sanguíneas periféricas, la desaparición de síntomas relacionados con la enfermedad y la involución completa de la organomegalia (principalmente esplenomegalia) detectada clínicamente o mediante estudios de imagen. Esta respuesta suele observarse durante los primeros tres meses de tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa.

La ausencia de una respuesta hematológica completa temprana puede ser indicativa de resistencia al tratamiento y requiere una reeva-

luación exhaustiva del tratamiento, que incluye estudios de mutaciones del gen $BCR-ABL$ y la evaluación del apego al tratamiento. La respuesta hematológica completa no solo es un marcador de eficacia inicial, sino que también tiene implicaciones de pronóstico importantes porque su obtención temprana se asocia con mejores tasas de respuesta citogenética y molecular a largo plazo.¹²

Respuesta citogenética

La respuesta citogenética se refiere a la reducción o desaparición de las células que contienen el cromosoma Filadelfia ($Ph+$). Esta respuesta se clasifica en parcial (1-35% de células $Ph+$) y completa (0% de células $Ph+$), y su evaluación

mediante cariotipo o FISH es decisiva en las primeras etapas del tratamiento. Por lo general, se espera una respuesta citogenética completa en los primeros 12 meses de tratamiento. La ausencia de respuesta citogenética completa puede ser un indicador de mal pronóstico y podría requerir un cambio en el tratamiento.

Las metas de respuesta son las mismas con el tratamiento de primera y de segunda línea. En la actualidad ya no se recomienda la vigilancia citogenética de rutina, excepto en casos en los que la vigilancia molecular no sea posible, como en translocaciones atípicas, transcripciones inusuales o aberraciones cromosómicas adicionales.^{1,11,12}

Respuesta molecular

La respuesta molecular es el nivel más sensible de vigilancia en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y se basa en la cuantificación del transcrito BCR-ABL1 mediante PCR cuantitativa (qPCR) en la escala internacional.

Respuesta molecular mayor: definida como una reducción de la concentración de BCR-ABL1 a $\leq 0.1\%$ en la escala internacional. Es el objetivo terapéutico decisivo para garantizar un control adecuado de la enfermedad a largo plazo.

Respuesta molecular profunda: MR4: se define como una reducción del BCR-ABL1 a $\leq 0.01\%$ en la escala internacional o la ausencia del transcrito detectable en una muestra con sensibilidad de, al menos, 10,000 copias de ABL1.

MR4.5: se define como una reducción del BCR-ABL1 a $\leq 0.0032\%$ en la escala internacional o la ausencia del transcrito detectable en una muestra con sensibilidad de, al menos, 32,000 copias de ABL1.

Las respuestas moleculares profundas (MR4 y MR4.5) son especialmente relevantes porque

se asocian con mayor probabilidad de remisión libre de tratamiento en pacientes cuidadosamente seleccionados. Alcanzar y mantener estas respuestas es una meta en el tratamiento a largo plazo y su evaluación regular permite decisiones terapéuticas informadas, como la posibilidad de reducir dosis o suspender el tratamiento.

Frecuencia de la vigilancia

La vigilancia de la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica es un componente decisivo para evaluar la eficacia terapéutica, detectar resistencia y ajustar estrategias. Este proceso incluye la vigilancia citogenética y molecular siguiendo las recomendaciones internacionales de las guías del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y ELN (European LeukemiaNet).^{11,12}

Vigilancia de la respuesta citogenética

La respuesta citogenética evalúa la proporción de células con el cromosoma Filadelfia (Ph+) mediante cariotipo convencional.

Frecuencia recomendada: durante los primeros 12 meses se sugiere realizar evaluaciones cada 3 a 6 meses si la vigilancia molecular no está disponible o si existen translocaciones atípicas o aberraciones cromosómicas adicionales. Posteriormente, solo se recomienda en casos seleccionados en los que la vigilancia molecular no sea factible.

Objetivos terapéuticos:

Respuesta citogenética completa: 0% de células Ph+.

Significado pronóstico: la respuesta citogenética completa a los 6-12 meses de tratamiento se asocia con mayor control de la enfermedad y mejor supervivencia a largo plazo. La ausencia de respuesta citogenética completa en este

período puede sugerir resistencia y requiere un cambio en el tratamiento.

Vigilancia de la respuesta molecular

La respuesta molecular se basa en la cuantificación del transcripto BCR-ABL1 mediante PCR cuantitativa (qPCR) en la escala internacional.

Frecuencia recomendada:

- Primeros 12 meses: evaluaciones cada 3 meses.
- Después de 12 meses: cada 3-6 meses si se ha alcanzado una respuesta molecular mayor.

Objetivos terapéuticos decisivos:

- A los 3 meses: BCR-ABL1 $\leq$ 10%.
- A los 6 meses: BCR-ABL1 $\leq$ 1%.
- A los 12 meses: respuesta molecular mayor (BCR-ABL1 $\leq$ 0.1%).

Respuesta molecular profunda (MR4 y MR4.5): BCR-ABL1 $\leq$ 0.01% y $\leq$ 0.0032%, respectivamente, alcanzadas durante el tratamiento prolongado.

Significado pronóstico: la obtención de respuesta molecular mayor en los primeros 12 meses es un marcador pronóstico favorable. La pérdida de respuesta molecular mayor o el incremento en las concentraciones de BCR-ABL1 requiere evaluación mutacional para identificar resistencia adquirida.

Evaluación ante incremento de BCR-ABL1 o falta de respuesta citogenética: mutaciones de BCR-ABL: si las concentraciones de BCR-ABL1 aumentan o no se logra respuesta citogenética completa, deben investigarse mutaciones asociadas con resistencia, como la T315I.

Cambio de tratamiento: considerar el cambio a inhibidores de tirosina cinasa de segunda o tercera generación con base en el perfil mutacional y las características clínicas del paciente.^{11,12}

Mecanismos de resistencia en la leucemia mieloide crónica

A pesar del éxito de los inhibidores de tirosina cinasa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, entre el 20 y el 30% de los pacientes puede experimentar resistencia al tratamiento a lo largo del tiempo. Esto representa un desafío significativo para el tratamiento clínico porque limita la eficacia de los inhibidores de tirosina cinasa y aumenta el riesgo de avance de la enfermedad. Los mecanismos de resistencia en la leucemia mieloide crónica se dividen en dos categorías principales:

Resistencia primaria

La resistencia primaria ocurre en aproximadamente el 10-15% de los pacientes, quienes no logran una respuesta adecuada al tratamiento desde el inicio. Este tipo de resistencia se asocia con factores intrínsecos a la biología de la enfermedad y del paciente:

- *Heterogeneidad clonal:* la existencia de subclones leucémicos genéticamente diversos puede limitar la eficacia de los inhibidores de tirosina cinasa al permitir la supervivencia de células resistentes.
- *Microambiente medular:* el entorno de la médula ósea proporciona señales pro-supervivencia que pueden proteger a las células leucémicas de los efectos de los inhibidores de tirosina cinasa.
- *Factores farmacocinéticos:* las variaciones en la absorción, metabolismo o eliminación de los inhibidores de tirosina

cinasa pueden llevar a concentraciones subterapéuticas del fármaco.^{13,14}

Resistencia secundaria o adquirida

La resistencia adquirida afecta a aproximadamente el 20-30% de los pacientes que inicialmente responden al tratamiento, pero después pierden la respuesta. Este tipo de resistencia se asocia típicamente con mutaciones y adaptaciones celulares:

- Mutaciones en el dominio cinasa del gen BCR-ABL:
 - Representan el mecanismo más común de resistencia adquirida, se encuentra en, incluso, el 50-60% de los casos de resistencia secundaria.
 - Las mutaciones, como la T315I, alteran la estructura de la proteína BCR-ABL, lo que impide la unión eficaz de los inhibidores de tirosina cinasa. Esta mutación específica confiere resistencia a la mayor parte de los inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación.
- Amplificación del gen BCR-ABL:
 - En algunos casos, el gen BCR-ABL puede duplicarse o sobreexpresarse, lo que aumenta la cantidad de proteína funcional y supera la capacidad inhibitoria del inhibidor de tirosina cinasa.¹⁵

Mecanismos independientes de BCR-ABL

Además de los mecanismos relacionados directamente con BCR-ABL, las células leucémicas pueden mostrar resistencia mediante vías alternativas:

- Activación de vías de señalización alternativas: incluyen las vías PI3K/AKT,

MAPK o JAK/STAT, que pueden compensar la inhibición de BCR-ABL.

- Transformación a fases avanzadas: el avance a fases aceleradas o blásticas de la enfermedad suele estar asociada con resistencia multifactorial.¹⁵

La falta de apego al tratamiento es otro factor decisivo que contribuye a la resistencia, especialmente en pacientes que necesitan tomar inhibidores de tirosina cinasa de forma prolongada. Incluso pequeños descuidos en la toma diaria del tratamiento pueden resultar en concentraciones subóptimas del fármaco, lo que favorece la aparición de resistencia. Esto se ha demostrado también en la población mexicana.^{2,16}

Estrategias para disminuir los efectos adversos de un paciente tratado con ponatinib

El ponatinib es un inhibidor de tirosina cinasa de tercera generación, diseñado específicamente para inhibir la mutación T315I de BCR-ABL y otras mutaciones resistentes a inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación. Si bien es sumamente efectivo en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica resistente, su perfil de seguridad ha sido motivo de preocupación debido a los efectos adversos, en particular los eventos cardiovasculares y tromboembólicos.¹⁷

El tratamiento de los efectos adversos asociados con ponatinib requiere un enfoque multidisciplinario que incluya la reducción de la toxicidad y la optimización del tratamiento. A continuación, se describen algunas estrategias decisivas:

Vigilancia regular de eventos cardiovasculares

Debido a que el ponatinib se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (hipertensión, trombosis y enfermedad arterial oclusiva), es decisivo practicar una evaluación cardiovascular

antes y durante el tratamiento. Las estrategias incluyen:^{17,18}

Evaluación pretratamiento: Llevar a cabo un examen cardiovascular completo, que incluya el control de la presión arterial, perfil lipídico y función cardíaca. A los pacientes con factores de riesgo cardiovascular debe evaluarlos un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento con ponatinib.

Vigilancia regular de la presión arterial: la hipertensión inducida por ponatinib debe controlarse agresivamente con medicamentos antihipertensivos y cambios en el estilo de vida.

Vigilancia de biomarcadores de daño cardiovascular: el uso de biomarcadores como troponinas y péptido natriurético puede ser útil para detectar daño cardiovascular incipiente.

Modificación de la dosis

Reducir la dosis de ponatinib puede disminuir el riesgo de efectos adversos, sin afectar la eficacia en algunos casos. Los estudios han demostrado que dosis más bajas, como 15 mg al día, pueden ser efectivas en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica mientras se reducen los riesgos tromboembólicos y cardiovasculares. En el ensayo OPTIC (*Optimizing Ponatinib Treatment in CML*) se evaluó una estrategia de reducción de dosis basada en la respuesta del paciente, con el objetivo de disminuir los efectos adversos, particularmente los eventos oclusivos arteriales, sin afectar la eficacia del tratamiento con ponatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica. La estrategia utilizada en el ensayo OPTIC consistió en iniciar el tratamiento con ponatinib a una dosis de 45 mg al día. Una vez que los pacientes alcanzaban una reducción del BCR-ABL1 $\leq 1\%$ (equivalente a una respuesta molecular mayor), se reducía la dosis a 15 mg al día para continuar el tratamiento. Esta estrategia de reducción de dosis se comparó con la admi-

nistración de una dosis fija en el ensayo PACE, que originalmente recomendaba 45 mg diarios sin ajustes basados en la respuesta.

Los resultados del ensayo OPTIC demostraron que la estrategia de reducción de dosis fue efectiva para disminuir la incidencia de eventos oclusivos arteriales. En particular, los pacientes que recibieron la reducción de dosis mostraron menor frecuencia de eventos oclusivos arteriales en comparación con los que continuaron con la dosis más alta. En términos de eficacia, la reducción de dosis no afectó las tasas de respuesta molecular; los pacientes continuaron mostrando altas tasas de respuesta molecular mayor (reducción de BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$) y respuesta molecular profunda (MR4 o MR4.5). Esto sugiere que, una vez alcanzada la respuesta molecular deseada, una dosis más baja de ponatinib es suficiente para mantener el control de la enfermedad, mientras se minimizan los riesgos asociados con la toxicidad del fármaco.^{18,19}

Control de comorbilidades y recomendaciones al estilo de vida

El tratamiento de comorbilidades como diabetes, hipercolesterolemia y tabaquismo es fundamental para disminuir los riesgos asociados con ponatinib. La intervención en estos factores, así como las modificaciones al estilo de vida, como hacer ejercicio de forma regular o el cese del tabaquismo, reducen la probabilidad de manifestar eventos tromboembólicos y cardiovasculares.²⁰

Otras opciones de tratamiento para pacientes con mutación T315I

La mutación T315I de BCR-ABL es una de las más difíciles de tratar en la leucemia mieloide crónica porque confiere resistencia a la mayor parte de los inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación. A pesar de la efectividad de ponatinib, el tratamiento de referencia actual,

los efectos adversos cardiovasculares asociados pueden limitar su administración prolongada. Por ello, otras opciones, como asciminib y el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas han emergido como alternativas clave.

Asciminib

El asciminib es un inhibidor alostérico de BCR-ABL que actúa en un sitio diferente al de los inhibidores de tirosina cinasa tradicionales, conocido como el sitio de la miristoilación. Esta novedosa forma de inhibición impide que la proteína BCR-ABL adopte una conformación activa, lo que hace que asciminib sea efectivo, incluso, en pacientes con la mutación T315I, que es resistente a los inhibidores de tirosina cinasa convencionales.

El descubrimiento de la eficacia de asciminib en la mutación T315I tuvo lugar en estudios preclínicos y en el ensayo clínico de fase 1. En este estudio, la dosis efectiva de asciminib para pacientes con la mutación T315I se estableció en 200 mg cada 12 horas. Los resultados mostraron que el 57% de los pacientes con mutación T315I alcanzaron una respuesta molecular mayor a esta dosis, lo que demostró que el asciminib es altamente efectivo para superar la resistencia causada por la mutación T315I.^{21,22}

Además, en el estudio de fase 3, que comparó asciminib con bosutinib, el asciminib continuó mostrando un perfil superior de eficacia y seguridad. Esto hace que sea una opción valiosa para pacientes que han agotado otras líneas de tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa. Su perfil de seguridad también fue más favorable en comparación con ponatinib porque causó menos eventos cardiovasculares y mejor tolerabilidad a largo plazo.²³

Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas sigue siendo una opción curativa importante para pacientes con leucemia mieloide crónica, especialmente en quienes tienen mutaciones difíciles de tratar, como la T315I. Aunque los avances en los inhibidores de tirosina cinasa han retrasado la necesidad de trasplante en muchos pacientes con leucemia mieloide crónica, el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas sigue siendo la mejor opción curativa para los que no responden a múltiples líneas de inhibidores de tirosina cinasa, incluidos ponatinib y asciminib.

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas puede erradicar la enfermedad mediante la destrucción del sistema hematopoyético afectado y la reconstitución con células madre hematopoyéticas de un donante sano. Sin embargo, el trasplante se asocia con riesgos significativos, como la enfermedad injerto contra huésped, complicaciones infecciosas y toxicidad relacionada con el trasplante. Debido a estos riesgos, el trasplante se reserva generalmente para pacientes jóvenes o en buen estado general que no tienen otras opciones terapéuticas disponibles.^{24,25,26}

Interferón alfa

El interferón alfa (IFN- α), administrado antes de la era de los inhibidores de tirosina cinasa, sigue siendo una opción en casos seleccionados, especialmente en pacientes que no toleran los inhibidores de tirosina cinasa o como terapia puente antes de un trasplante alogénico. Su mecanismo de acción incluye la modulación del sistema inmunológico para inducir la eliminación de células leucémicas. Los estudios

recientes han mostrado que la combinación de IFN- α con inhibidores de tirosina cinasa, como imatinib o dasatinib, puede potenciar las tasas de respuesta molecular profunda. Por ejemplo, la administración de peginterferón alfa-2b junto con imatinib ha demostrado beneficios en el control molecular de la enfermedad.^{27,28,29}

Terapias dirigidas no basadas en inhibidores de tirosina cinasa

Inhibidores de HDAC (histona desacetilasa): estos agentes alteran la acetilación de histonas, lo que promueve la apoptosis de células leucémicas. Su combinación con inhibidores de tirosina cinasa ha mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos y clínicos iniciales.³⁰

Inhibidores de vías alternativas de señalización

Se están evaluando inhibidores de vías como PI3K, JAK o MEK, que pueden estar activadas en células leucémicas resistentes. Estas estrategias representan enfoques innovadores para superar la resistencia al tratamiento.³¹

CONCLUSIONES

La experiencia demuestra que es posible lograr un control profundo y sostenido de la enfermedad con un tratamiento integral que equilibre eficacia y seguridad. Este enfoque resulta especialmente relevante en contextos latinoamericanos, donde persisten desafíos en acceso a tratamientos, diagnóstico oportuno y seguimiento molecular.

REFERENCIAS

- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol* 2024; 99 (11): 2191-212. <https://doi.org/10.1002/ajh.27443>
- Barranco G, Vidal I, Gama D, Martínez C, et al. Impact of a guaranteed access program to imatinib on the survival of patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Causes Control* 2024; 35 (12): 1557-63. <https://doi.org/10.1007/s10552-024-01912-1>
- Ayala M, Ávila E, Domínguez J, Aquino X, Vela J. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in the imatinib mesylate era: Report of the experience at "La Raza" medical center in Mexico. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16 (2): 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.10.006>
- Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñañiel CO, Saavedra-González A, González-Almanza L, et al. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. *Gac Med Mex* 2016; 152 (2): 208-12.
- Hu Y, Li Q, Hou M, Peng J, et al. Magnitude and temporal trend of the chronic myeloid leukemia: On the basis of the global burden of disease study 2019. *JCO Glob Oncol* 2021; 7: 1429-41. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00194>
- International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2022: Cancer registries list. Lyon: IARC. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/material/GLOBOCAN2022_registries_list.pdf
- The age of Mexican patients with chronic myeloid leukemia (CML) Ph+ is quite younger than the reported in USA and European series. *Blood* 2009; 114 (22): 4291. <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.4291.4291>
- McGarry LJ, Chen YJ, Divino V, Pokras S, et al. Increasing economic burden of tyrosine kinase inhibitor treatment failure by line of therapy in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (2): 289-99. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1120189>
- McMullan RR, McConville C, McMullin MF. Response to therapy, treatment intolerance and tyrosine kinase inhibitor cessation eligibility in a real-world cohort of chronic myeloid leukaemia patients. *Ulster Med J* 2019; 88 (2): 105-10.
- Breccia M, Chiodi F, Nardoza AP, Valsecchi D, et al. The economic burden of chronic myeloid leukemia in patients with later lines: Findings from a real-world analysis in Italy. *Adv Ther* 2023; 40 (3): 961-75. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02398-6>
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34 (4): 966-84. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, Amaya M, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2024; 22 (1): 43-69. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0007>
- Jabbour E, Parikh SA, Kantarjian H, Cortes J. Chronic myeloid leukemia – mechanisms of resistance and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25 (5): 981-95. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2011.09.004>
- Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Cortes JE. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 2009; 16 (2): 122-31. <https://doi.org/10.1177/107327480901600204>

15. Sun J, Hu R, Han M, Tan Y, et al. Mechanisms underlying therapeutic resistance of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Int J Biol Sci* 2024; 20 (1): 175-85. <https://doi.org/10.7150/ijbs.86305>
16. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28 (14): 2381-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3087>
17. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2012; 367 (22): 2075-88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205127>
18. Sacha T, Szczepanek E. Management of ponatinib dosing in chronic myeloid leukemia patients. *J Physiol Pharmacol* 2021; 72 (3): 309-16. <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.3.02>
19. Jabbour E, Apperley J, Cortes J, Rea D, et al. Dose modification dynamics of ponatinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) from the PACE and OPTIC trials. *Leukemia* 2024; 38 (3): 475-81. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02159-0>
20. Caocci G, Mulas O, Capodanno I, Abruzzese E, et al. Low low-density lipoprotein (LDL), cholesterol and triglycerides plasma levels are associated with reduced risk of arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life. *Blood Cancer J* 2020; 10 (6): 12-20. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0333-2>
21. Cortes JE, Sasaki K, Kim DW, Hughes TP, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥ 1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results. *Leukemia* 2024; 38 (7): 1420-30. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02278-8>
22. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med* 2019; 381 (24): 2315-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902328>
23. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL. *Leukemia* 2023; 37 (3): 617-26. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01829-9>
24. Xu LP, Xu ZL, Zhang XH, Chen H, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with T315I BCR-ABL mutated chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (6): 1080-86. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.03.012>
25. Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, Olavarria E, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer* 2017; 123 (15): 2875-80. <https://doi.org/10.1002/cncr.30558>
26. Radich J. When to consider allogeneic transplantation in CML. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16 Suppl: S93-7. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.02.008>
27. Ilander M, Koskenvesa P, Hernesniemi S, Lion T, et al. Induction of sustained deep molecular response in a patient with chronic-phase T315I-mutated chronic myeloid leukemia with interferon- α monotherapy. *Leuk Lymphoma* 2014; 55 (4): 945-7. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.812788>
28. Zhou L, Shi H, Jiang S, Ruan C, Liu H. Deep molecular response by IFN- α and dasatinib combination in a patient with T315I-mutated chronic myeloid leukemia. *Pharmacogenomics* 2016; 17 (10): 1125-9. <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0049>
29. Itonaga H, Tsushima H, Hata T, Matsuo E, et al. Successful treatment of a chronic-phase T315I-mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon- α . *Int J Hematol* 2012; 95 (2): 209-13. <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1005-1>
30. Ruggiu M, Oberkamp F, Ghez D, Cony-Makhoul P, et al. Azacytidine in combination with tyrosine kinase inhibitors induced durable responses in patients with advanced phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (7): 1528-35. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1397666>
31. Alves R, Gonçalves AC, Rutella S, Almeida AM, et al. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia—From molecular mechanisms to clinical relevance. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (19): 4820. <https://doi.org/10.3390/cancers13194820>

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.2

Relación del TLR2 y TLR4 con alteraciones plaquetarias en pacientes yucatecos con diabetes tipo 2

TLR2 and TLR4 relation with platelet abnormalities in Yucatecan patients with type 2 diabetes.

Yumi Elena Nakazawa Ueji, Juan Daniel Villarreal Kú, Irma Guadalupe Quintal Ortiz, Ligia Gabriela Alonzo Salomón, Lucía Guadalupe González Espinosa, Isaac Alberto López Briceño, Shilia Stephanie Chab Escalante, Nina Valadez González, Guillermo Valencia Pacheco

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la expresión de los receptores tipo Toll 2 y 4 (TLR2 y TLR4) y su relación con las alteraciones plaquetarias en pacientes yucatecos con diabetes tipo 2.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, comparativo, efectuado del 1 de enero de 2020 al 4 de octubre de 2021 en pacientes con diabetes tipo 2 y sujetos control de Yucatán, a los que se les practicó citometría hemática, cuantificación de glucosa y perfil de lípidos, agregación y activación plaquetaria, y expresión de TLR2 y TLR4 en plaquetas.

RESULTADOS: Se incluyeron 34 pacientes con diabetes tipo 2 y 33 sujetos control. La glucemia fue mayor en pacientes que en controles, pero no se observaron diferencias en la agregación ni en la activación plaquetaria. La intensidad media de fluorescencia (IMF) de TLR2 mostró correlación con la agregación plaquetaria en pacientes ($p = 0.204$) y en controles ($p = 0.0328$). El tiempo de agregación plaquetaria mostró correlación con los porcentajes de expresión de TLR2 y TLR4 ($p = 0.0309$ y $p = 0.0070$, respectivamente), únicamente en el grupo control.

CONCLUSIONES: TLR2 y TLR4 podrían estar vinculados con alteraciones plaquetarias en la población yucateca.

PALABRAS CLAVE: Receptores tipo Toll; agregación plaquetaria; diabetes tipo 2.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the expression of Toll-like receptors 2 and 4 (TLR2 and TLR4) and their relationship with platelet alterations in Yucatecan patients with type 2 diabetes.

MATERIALS AND METHODS: Comparative cross-sectional study was done from January 1st 2020 to October 4th 2021, which included type 2 diabetes patients and controls from Yucatan, who underwent blood cytometry, glucose quantification and lipid profile, platelet aggregation and activation, and the expression of TLR2 and TLR4 in platelets.

RESULTS: There were included 34 patients with type 2 diabetes and 33 control subjects. Blood glucose was higher in patients than controls, but no differences were seen in platelet aggregation or activation. TLR2 mean fluorescence intensity (MFI) showed a correlation with platelet aggregation in diabetic ($p = 0.204$) and control group ($p = 0.0328$). Platelet aggregation time was only correlated with expression percentage of TLR2 and TLR4 ($p = 0.0309$ and $p = 0.0070$, respectively) in the control group.

CONCLUSIONS: TLR2 and TLR4 could be related with platelet alterations in the Yucatecan population.

KEYWORDS: Toll-like receptors; Platelet aggregation; Type 2 diabetes.

Laboratorio de Hematología, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

Recibido: 16 de abril 2024

Aceptado: 17 de diciembre 2024

Correspondencia

Guillermo Valencia Pacheco
vpacheco@correo.uady.mx

Este artículo debe citarse como: Nakazawa-Ueji YE, Villarreal-Kú JD, Quintal-Ortiz IG, Alonzo-Salomón LG, González-Espinosa LG, López-Briceño IA, Chab-Escalante SS, Valadez-González N, Valencia-Pacheco G. Relación del TLR2 y TLR4 con alteraciones plaquetarias en pacientes yucatecos con diabetes tipo 2. Hematol Méx 2025; 1: 1-14.

ANTECEDENTES

La diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica metabólica multifactorial, caracterizada por hiperglucemia, poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida de peso e infecciones recurrentes, entre otras manifestaciones.^{1,2} Los principales factores de riesgo incluyen el sedentarismo, el sobrepeso, la obesidad, la hipertensión, la hipercolesterolemia, el síndrome metabólico, la hipertrigliceridemia, la inflamación, la edad, los antecedentes familiares y el sexo.^{3,4} La hiperglucemia provoca hiperactividad pancreática, lo que induce el incremento de la secreción y resistencia a la insulina, producción de glucosa hepática, disminución del tejido adiposo y muscular que, finalmente, podría favorecer la aparición de enfermedades cardiovasculares, como consecuencia de alteraciones plaquetarias.^{3,5}

Las plaquetas son células metabólicamente activas que carecen de núcleo, generalmente unidas a vasos dañados que forman trombos para evitar el sangrado; sin embargo, también se agregan en las placas ateroscleróticas o en sitios de erosión endotelial, lo que contribuye a la aparición de aterosclerosis.⁶ Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen hiperactividad e hiperagregación plaquetaria, además de aumento en los índices plaquetarios, volumen plaquetario medio, ancho de la distribución plaquetaria y la proporción de macroplaquetas (P-LCR), lo que sugiere que la morfología y la activación de vías de señalización plaquetarias podrían estar asociadas con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes.^{6,7}

Las plaquetas expresan receptores para integritas, glicoproteínas (GPIb/IX/V), receptores tipo Toll, cinasas de tirosina e inmunoglobulinas (glucoproteína VI [GPVI] y FcγRIIA).⁶ Los receptores tipo Toll son una familia de receptores, cuyas proteínas de señalización se han asociado con el estado proinflamatorio causado por la

hiperglucemia en diabetes tipo 2, y han mostrado correlación con la enfermedad coronaria y la función plaquetaria, porque participan en la secreción de sus gránulos, formación de trombos, agregación, activación y la producción de especies reactivas de oxígeno.^{8,9,10}

El receptor tipo Toll 2 (TLR2) induce la secreción de gránulos y del tromboxano al participar en la agregación de plaquetas-neutrófilos y la liberación de interleucina 1 beta (IL-1β), como respuesta al reconocimiento de ligandos bacterianos, como el lipopéptido tripalmitoilado Pam3CysSerLys4 (Pam3CSK4) y derivados de fosfatidiletanolamina carboxilpirrol (CAP-Pes), y de las histonas H3 y H4.^{11,12} El receptor tipo Toll 4 (TLR4) es activado por el lipopolisacárido y se ha evidenciado que induce la activación plaquetaria, lo que conduce a su degranulación, la secreción de adenosín difosfato (ADP), la liberación y síntesis de tromboxano que, a su vez, resulta en un aumento en la activación y reclutamiento de plaquetas en el trombo; sin embargo, su papel en la hiperagregación plaquetaria en diabetes 2 se desconoce.^{8,13} El objetivo de este estudio fue evaluar la expresión de TLR2 y TLR4 y su relación con las alteraciones plaquetarias en pacientes yucatecos con diabetes 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, comparativo, efectuado del 1 de enero de 2020 al 4 de octubre de 2021, en el que se incluyeron pacientes diagnosticados con diabetes 2 y sujetos control, originarios de Yucatán, México. Se excluyeron los pacientes y controles con alguna otra enfermedad crónico-degenerativa, infecciosa o que recibieran tratamiento con fármacos anticoagulantes o antiinflamatorios. Cada participante aceptó, de manera voluntaria, colaborar con el estudio mediante la firma del consentimiento informado, de acuerdo con la Declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigaciones Regionales Dr.

Hideyo Noguchi de la Universidad Autónoma de Yucatán (CEI-11-2019).

Diseño experimental

A partir de la muestra de sangre periférica de cada participante, se llevó a cabo la citometría hemática, química sanguínea, glucosa y perfil de lípidos, y se obtuvo el plasma rico en plaquetas a partir del cual se determinó la agregación plaquetaria y la expresión de P-selectina (CD62P), TLR2 y TLR4. **Figura 1**

Determinación de parámetros hematológicos y bioquímicos

Los parámetros hematológicos y bioquímicos se evaluaron a partir de una muestra de 6 mL de sangre venosa colectada en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), 5 mL de sangre colectada en un tubo con gel separador y 10 mL de sangre con citrato de sodio, respectivamente. La citometría hemática se practicó con el equipo automatizado XP-300 de Sysmex® y se verificó

mediante tinción de Wright. La cuantificación de glucosa y perfil de lípidos (colesterol total, lipoproteínas de alta densidad [HDL], lipoproteínas de baja densidad [LDL] y triglicéridos) se hizo a partir del suero obtenido mediante centrifugación a 3500 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente, utilizando el Point Scientific® kit, siguiendo las recomendaciones del fabricante, y se analizaron en el equipo automatizado InCCa Bit de Diconex®.

Agregación plaquetaria

La agregación plaquetaria se efectuó a partir de la sangre con citrato de sodio. El plasma rico en plaquetas se obtuvo mediante centrifugación de la muestra de sangre a 900 rpm durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se transfirió a un tubo nuevo, se cuantificó con un analizador hematológico KX21N Sysmex® y se ajustó a una concentración de 250×10^3 plaquetas/ μL . La sangre restante se centrifugó de nuevo para obtener el plasma pobre en plaquetas. La agregación plaquetaria se determinó utilizando adenosín difosfato a una concentración de 1 mM, como agonista, y el kit Chrono-par and chrono-lume reagents®, usando el agregómetro PAP8E BIO/DATA, que se calibró a partir de 45 μL de plasma rico en plaquetas y 450 μL de plasma pobre en plaquetas, utilizando el programa Aggrolink. Se ajustó la densidad óptica para iniciar en 0, se agregó el agonista, se incubó durante 5 minutos a 37 °C y se determinó el tiempo y porcentaje de agregación.^{14,15}

Expresión de TLR2 y TLR4 en plaquetas. A partir del plasma rico en plaquetas se transfirieron 1×10^8 plaquetas/ μL a tres tubos, se fijaron durante 30 minutos a 4 °C en oscuridad, utilizando el Staining Flow Assay kit (IMGENEX IC-Flow). Se hicieron dos lavados adicionando 1 mL de amortiguador de fosfatos 1X pH 7.3, suplementado con suero fetal bovino al 1%, y centrifugando a 2000 rpm, durante 10 minutos. Para la detección de los receptores tipo toll en

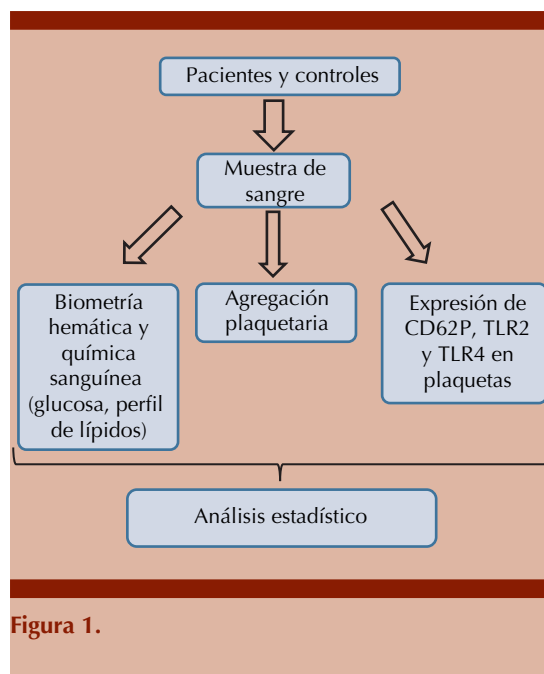


Figura 1.

plaquetas activadas se agregaron 3 μ L de los siguientes anticuerpos: 1) CD41/CD61-PE (Cat. 359806)/CD62P-FITC (Cat. 304904), 2) CD41/CD61-PE/TLR2-FITC (Cat. 309705), 3) CD62P-FITC/TLR4-PE (Cat. 312805), de BioLegend®, a cada tubo. Se incubaron durante 30 minutos, a temperatura ambiente y en oscuridad, se lavaron y centrifugaron durante 10 minutos a 2000 rpm. Las plaquetas fueron resuspendidas en 350 μ L de amortiguador de fosfatos 1x pH 7.3.¹⁵⁻¹⁸ Las muestras se analizaron en el citómetro de flujo FACScalibur (BD Biosciences®). El porcentaje de plaquetas activadas (CD41/CD61/CD62P), así como la expresión y la intensidad media de fluorescencia (IMF) de TLR2, TLR4 y CD62P en las plaquetas, se determinaron con el programa CellQuest Pro v5.1. (BD Biosciences®). La población de plaquetas se delimitó a partir de la distribución del *forward scatter* (FSC) *versus side scatter* (SSC) y el marcador CD41/CD61.

Análisis estadístico

Se compararon los parámetros hematológicos, bioquímicos y los de expresión de CD62P, TLR2 y TLR4, entre pacientes y controles, mediante la prueba U de Mann-Whitney. El análisis de correlación, entre los parámetros hematológicos y bioquímicos con los de expresión, se hizo mediante la prueba de Spearman. La agregación plaquetaria (tiempo y porcentaje), la activación plaquetaria y la expresión de TLR2 y TLR4 se analizaron con una *n* de 34 pacientes con diabetes tipo 2 (23 mujeres y 11 hombres) y 33 controles (22 mujeres y 11 hombres). Todos los análisis se graficaron utilizando el programa Graph Pad Prism 9.0; los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS

Se incluyeron 34 pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 (23 mujeres y 11 hombres) y 33 controles (22 mujeres y 11 hombres), con edad

promedio de 52.55 ± 8.61 y 45.42 ± 9.33 años, respectivamente. El parámetro bioquímico con mayor variación fue la glucosa en ayuno, con un promedio de 202.76 ± 83.72 mg/dL en pacientes y 90.99 ± 9.76 mg/dL en controles ($p < 0.0001$). En la citometría hemática se observaron valores significativamente disminuidos de eosinófilos en pacientes ($p = 0.0365$) con respecto a los controles. Los demás parámetros hematológicos no mostraron diferencias significativas. Se observó una disminución no significativa ($p = 0.5147$) de los tiempos de agregación plaquetaria en pacientes (118.35 ± 89.80 segundos), en comparación con los controles (130.64 ± 87.42 segundos). **Figura 2A**

El porcentaje de agregación no mostró diferencias significativas entre los grupos ($p = 0.8134$) (**Figura 2B**), ni entre las mujeres ($p = 0.8705$) y los hombres ($p = 0.4106$). **Figura 2C y D**

De los 34 pacientes con diabetes tipo 2, 30 recibían tratamiento con metformina y 11 con sulfonilureas.

El análisis de correlación de los índices plaquetarios con la edad, glucosa en ayuno, colesterol total, triglicéridos e índice de aterogenicidad en mujeres y hombres mostró una correlación entre el índice de aterogenicidad con el volumen plaquetario medio ($p = 0.0189$), P-LCR ($p = 0.0490$) y el ancho de distribución ($p = 0.0042$) solo en hombres con diabetes tipo 2. En controles femeninos, únicamente se encontró correlación del índice de aterogenicidad con la agregación plaquetaria ($p = 0.0317$).

La activación plaquetaria, dada por la expresión e intensidad media de fluorescencia de CD62P, fue mayor en los controles, sin ser estadísticamente significativa (**Figura 3A**) y la estratificación por sexo mostró resultados similares. **Figura 3C-F**

La expresión de receptores tipo Toll mostró un aumento en el porcentaje de TLR2 y TLR4 en los

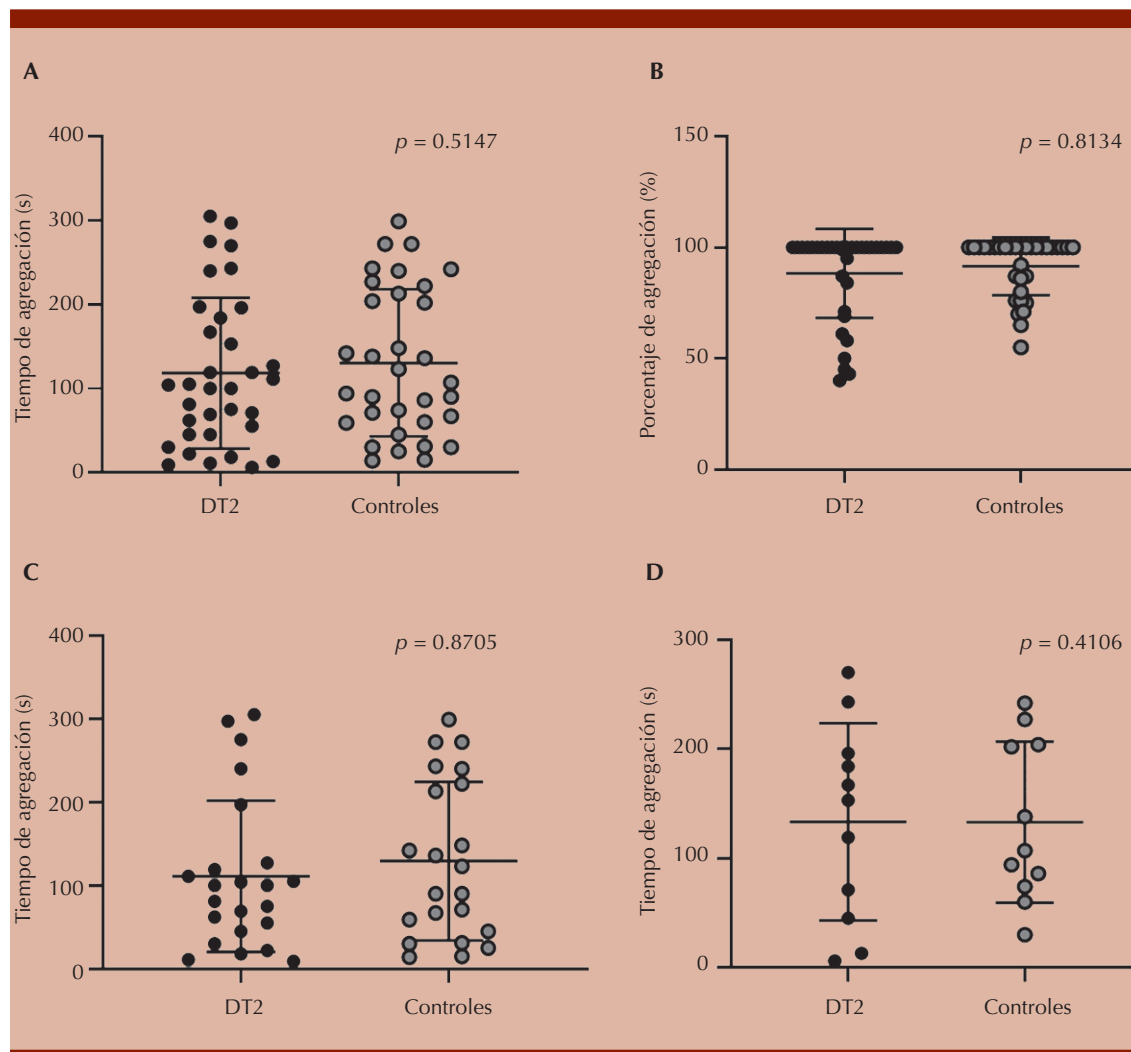


Figura 2. Análisis comparativo del porcentaje y tiempo de agregación plaquetaria entre pacientes con diabetes tipo 2 y controles. Comparación del tiempo (A) y porcentaje (B) de agregación plaquetaria entre pacientes y controles totales, así como tiempo de agregación en mujeres (C) y en hombres (D).

controles ($18.3 \pm 19.3\%$ y $12.2 \pm 13.2\%$, respectivamente) en comparación con los pacientes ($14.9 \pm 15.8\%$ y $17.1 \pm 15.3\%$, respectivamente), sin ser significativos ($p = 0.6140$ y $p = 0.1076$).

Figura 4A y C

La intensidad media fluorescencia (IMF) de estos receptores mostró resultados similares ($p = 0.5445$ y $p = 0.9460$). **Figura 4B y D**

Al determinar la correlación de TLR2 y TLR4 con el tiempo de agregación plaquetaria y los índices plaquetarios, se encontró correlación inversa de la IMF de TLR2 con el tiempo de agregación plaquetaria en el grupo de diabetes tipo 2 ($p = 0.0204$). En el grupo control, el tiempo de agregación plaquetaria también mostró correlación negativa con el porcentaje de expresión ($p = 0.0309$) y la IMF ($p = 0.0328$) de TLR2, así

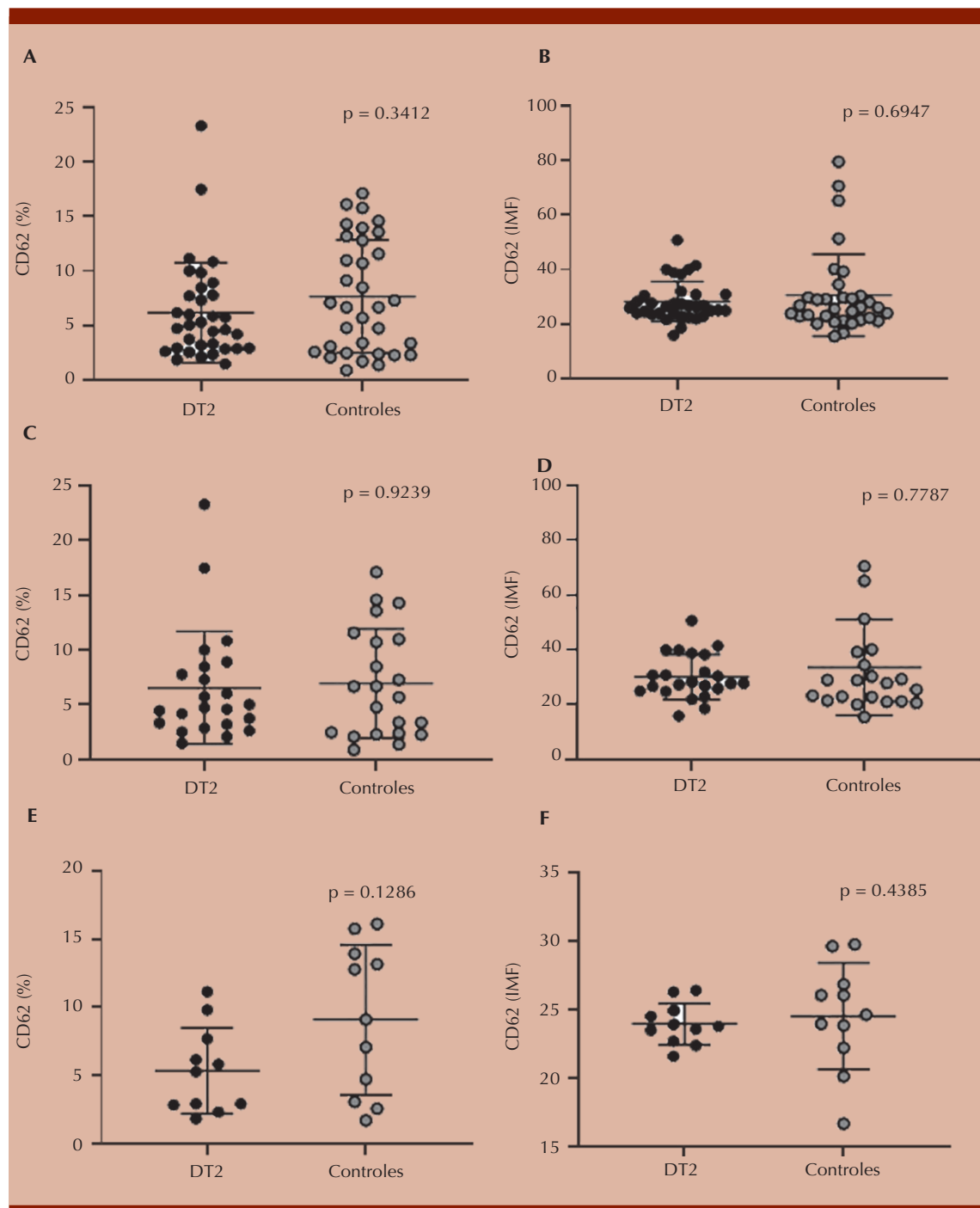


Figura 3. Análisis comparativo de la activación plaquetaria en pacientes con diabetes tipo 2 y controles. La activación plaquetaria se determinó mediante el porcentaje de expresión (%) de CD62P (A) y la intensidad media de fluorescencia (B) al comparar pacientes y controles y al estratificar en mujeres (C y D) y hombres (E y F). IMF: intensidad media de fluorescencia.

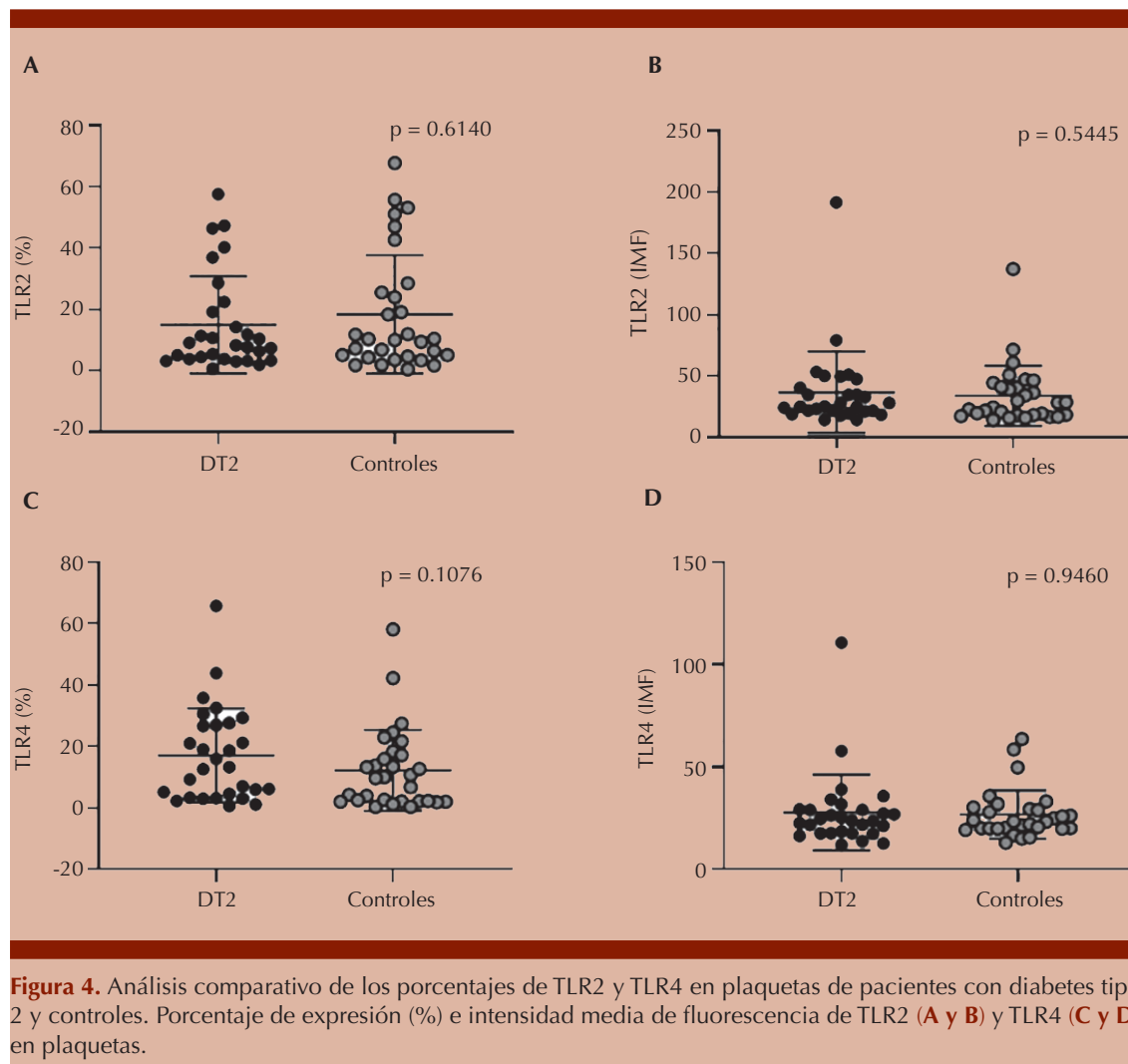


Figura 4. Análisis comparativo de los porcentajes de TLR2 y TLR4 en plaquetas de pacientes con diabetes tipo 2 y controles. Porcentaje de expresión (%) e intensidad media de fluorescencia de TLR2 (**A y B**) y TLR4 (**C y D**) en plaquetas.

como con la expresión de TLR4 ($p = 0.007$). Los índices plaquetarios no mostraron correlación significativa con TLR2 ni TLR4.

Para determinar el papel de TLR2 y TLR4 en la activación plaquetaria, se analizó su correlación con la expresión e IMF de CD62P y se encontró correlación de TLR2 con la IMF de CD62P en el grupo de diabetes tipo 2 ($p = 0.0200$) y el grupo control ($p = 0.0009$). Además, se observó correlación de la IMF de TLR2

y de CD62P en controles ($p < 0.001$), así como de la IMF de TLR4 con la expresión de CD62P ($p = 0.0210$) en diabetes tipo 2; y la expresión de TLR4 con la expresión y la IMF de CD62P ($p = 0.0015$ y $p = 0.0068$, respectivamente) en controles. **Cuadro 1**

DISCUSIÓN

Los eosinófilos participan en infecciones helmínticas, reacciones alérgicas y contienen

Cuadro 1. Análisis de correlación del porcentaje de expresión e intensidad media de fluorescencia de TLR2 y TLR4 con la activación plaquetaria (CD62P) en pacientes con diabetes tipo 2 (n = 34) y sujetos control (n = 33)

Parámetro 1	Parámetro 2	R	p
Pacientes con diabetes tipo 2			
TLR2 %	CD62P %	0.1616	0.4023
	CD62P IMF	0.4296	0.0200
TLR2 IMF	CD62P %	-0.1027	0.5959
	CD62P IMF	0.4783	0.0087
Sujetos control			
TLR2 %	CD62P %	0.0803	0.6731
	CD62P IMF	0.5724	0.0009
TLR2 IMF	CD62P %	0.1021	0.5913
	CD62P IMF	0.6756	< 0.001
Pacientes con diabetes tipo 2			
TLR4 %	CD62P %	-0.0160	0.9343
	CD62P IMF	0.2557	0.1807
TLR4 IMF	CD62P %	-0.4267	0.0210
	CD62P IMF	-0.0123	0.9494
Sujetos control			
TLR4 %	CD62P %	0.5541	0.0015
	CD62P IMF	0.4833	0.0068
TLR4 IMF	CD62P %	-0.1371	0.4702
	CD62P IMF	-0.0020	0.9916

CD62P: P-selectina; IMF: intensidad media de fluorescencia; %: porcentaje de expresión.

todos los mediadores necesarios para regular la respuesta inmunitaria innata y adaptativa.¹⁹ Zhu y su grupo llevaron a cabo un estudio con 9111 participantes, con edad promedio de 58.5 ± 9.7 años, y encontraron asociación entre el aumento del porcentaje de eosinófilos y menor riesgo de diabetes tipo 2 (OR 0.91 [IC95% 0.85-0.97], p = 0.008).²⁰ Por el contrario, Jacobsen y colaboradores sugieren que tienen un papel protector en la aparición de diabetes tipo 2, al observar valores disminuidos de eosinófilos en estos pacientes.¹⁹

Los resultados de este estudio concuerdan con lo reportado con Jacobsen y colaboradores ya

que observamos valores bajos en los pacientes con diabetes tipo 2. Los eosinófilos, mediante su interacción célula-célula, pueden regular la homeostasia de la glucosa porque, al secretar interleucina 4 (IL-4), participan en la diferenciación de los adipocitos precursores, en blancos o pardos, disminuyendo la síntesis de citocinas proinflamatorias y masa grasa, lo que aumenta la termogénesis y el metabolismo e induce la respuesta antiinflamatoria a través de la activación de macrófagos en el tejido adiposo.²¹ Por ello, en la población de este estudio, la disminución de los eosinófilos en los diabéticos podría asociarse con el aumento en el estado inflamatorio, la disminución en la tolerancia a la glucosa, la

disminución en la activación de macrófagos y el aumento del tejido adiposo blanco. Sin embargo, es necesario efectuar estudios adicionales para determinar las concentraciones de IL-4, así como de citocinas proinflamatorias, incrementar el tamaño de muestra y estratificar a la población de acuerdo con parámetros como el índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal, tolerancia a la glucosa, sensibilidad o resistencia a la insulina, que no se incluyeron en este estudio.

Los índices plaquetarios se han vinculado con la resistencia a la insulina y la diabetes 2 y se han considerado biomarcadores de complicaciones vasculares.^{22,23} Taderegew y su grupo compararon los índices plaquetarios de 352 pacientes con diabetes tipo 2 de Etiopía y encontraron asociación del volumen plaquetario medio (OR = 1.68, IC95%: 1.37-2.05), adenosín difosfato (OR = 1.37, IC95%: 1.15-1.63) y la P-LCR (OR = 1.07, IC95%: 1.01-1.14), con las complicaciones microvasculares.²²

Waghale y su grupo analizaron 105 pacientes de India, con un tiempo de evolución de 30 años aproximadamente y encontraron aumento de volumen plaquetario medio, ancho de distribución plaquetaria y P-LCR en los pacientes con diabetes tipo 2.²³ En contraste, en este artículo no hubo correlación de los índices plaquetarios con la expresión de TLR2 ni TLR4, por lo que el análisis en pacientes con enfermedad cardiovascular proporcionaría más información para confirmar su papel como biomarcador de riesgo de esas complicaciones.

En un estudio longitudinal de 9 años, realizado en población originaria de Taiwán, en el grupo de edad de 40 a 65 años, se observó asociación del índice de aterogenicidad con hipertensión arterial, síndrome metabólico y diabetes tipo 2, independientemente del sexo.²⁴ Li y su grupo estudiaron su correlación con complicaciones microvasculares en pacientes de Wuhan, lo que sugiere su papel como indicador de alto riesgo de

padecer complicaciones vasculares en pacientes con diabetes tipo 2.²⁵

Risal y su grupo reportaron que, a menor control glucémico, mayor volumen plaquetario medio.²⁶ Los resultados de este estudio indican que, en el grupo de diabéticos masculinos, existe una correlación negativa de los índices plaquetarios con el índice de aterogenicidad, que se han asociado con el riesgo cardiovascular, y sugieren que el sexo podría ser un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en esta población; sin embargo, es probable que otros factores puedan influir, como el tratamiento, el IMC, la hipertensión arterial, las concentraciones de glucosa en sangre, colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL, etc.

En la diabetes tipo 2 se ha reportado aumento en la agregación, activación basal e hiperreactividad plaquetaria, asociadas con alta morbilidad y mortalidad.¹² Rodríguez y Johnson observaron disminución del tiempo de agregación plaquetaria inducida por adenosín difosfato (5 μ M) y epinefrina (1 μ M) en hombres diabéticos del Reino Unido, pero no en mujeres.²⁷ Soma y colaboradores analizaron la expresión de CD62P en 30 sujetos sanos y 30 diabéticos con o sin enfermedad cardiovascular y encontraron aumento en la activación en los diabéticos con complicaciones cardiovasculares.²⁸

Pretorius y su grupo reportaron concentraciones séricas elevadas de interleucina (IL) 1 β , IL-6 e IL-8 y de CD62P soluble en sujetos con diabetes tipo 2, cambios en la estructura de las plaquetas y aumento en la expresión de receptores en su membrana.²⁹

Sallam y colaboradores no observaron diferencias en la agregación ni activación plaquetaria inducida por adenosín difosfato en diabéticos de Arabia Saudita.³⁰ En este estudio, al comparar el tiempo y porcentaje de agregación, estratificados por sexo, tampoco se encontraron diferencias significativas

en el tiempo de agregación (**Figura 3C y D**), ni en la activación (**Cuadro 1**), similar a lo reportado por Sallam y su grupo, pero diferente de lo encontrado por Pretorius y colaboradores. La mayoría de los pacientes de nuestro estudio recibían tratamiento con metformina, cuya administración podría inhibir la activación plaquetaria e influir en los valores obtenidos.³⁰

Las alteraciones plaquetarias podrían estar reguladas por vías de señalización, lo que contribuye a la formación de trombos, embolización capilar y constricción, y acelera lesiones vasculares como consecuencia de la hiperglucemia, hiperlipidemia, resistencia a la insulina e inflamación.²⁷

Koupenova y su grupo reportaron mayor expresión de receptores tipo Toll en mujeres que en hombres, con asociación de TLR2 y TLR4 con CD62P soluble (1.83 [1.11-3.01] $p = 1.7 \times 10^{-2}$ y 2.29 [1.43-3.66] $p = 5.2 \times 10^{-4}$, respectivamente) únicamente en mujeres.³¹ Al comparar los porcentajes de TLR2 y TLR4 en pacientes y controles, no hubo diferencias en este estudio (**Figura 4**); sin embargo, aunque su expresión no se ve afectada, es probable que sus vías de señalización estén alteradas, lo que requiere evaluarse.

Asimismo, se correlacionó la expresión de estos receptores con el tiempo de agregación y los índices plaquetarios en pacientes y controles y se encontró correlación negativa de la intensidad media de fluorescencia de TLR2 con el tiempo de agregación plaquetaria, lo que sugiere que podría participar en este proceso; a menor expresión, mayor tiempo para alcanzar el 100% de agregación en pacientes y en controles. En el grupo control se observó correlación negativa del porcentaje de expresión de TLR2 y TLR4 con el tiempo de agregación, lo que sugiere que ambos receptores podrían participar en la agregación plaquetaria. El uso de agonistas para estos receptores confirmaría su participación.

CD62P, regulador de la adhesión plaquetaria en el endotelio vascular, se considera un factor predictivo de enfermedades cardiovasculares relacionadas con el intercambio y activación de las plaquetas. El aumento de CD62P se ha asociado con la enfermedad arterial en tejido periférico, eventos cerebrovasculares y miocardio agudo.³² En los pacientes con diabetes tipo 2 se encontró correlación entre el porcentaje de TLR2 y el de CD62P y, por otro lado, la intensidad media fluorescencia (IMF) del TLR4 mostró correlación negativa con el porcentaje de CD62P; estos resultados sugieren que TLR2 podría inducir la activación plaquetaria, a diferencia de TLR4. En los controles, se observó correlación positiva del porcentaje e IMF de TLR2 con la IMF de CD62P, así como del porcentaje de TLR4 con el porcentaje e IMF de CD62P, lo que sugiere la participación de TLR4 en regular la activación plaquetaria. Al respecto, Niklaus y su grupo evaluaron el papel de TLR2 y TLR4 plaquetarios en respuesta a los ligandos Pam3CSK4 (TLR2) y lipopolisacárido (TLR4), respectivamente y observaron que la estimulación con estos ligandos disminuye la expresión de ambos receptores en la superficie de las plaquetas.³³ Debido a que los pacientes con diabetes tipo 2 muestran mayores concentraciones de lipopolisacárido, a causa de la disbiosis,³⁴ es probable que la agregación plaquetaria sea mediada por el TLR2 u otras vías de señalización, y no por el TLR4, lo que difiere de lo reportado.

Los receptores tipo Toll participan en la respuesta a patrones moleculares asociados con patógenos y con daño en diversas enfermedades, entre las que se incluye la disfunción endotelial. Jin y su grupo mencionan que el aumento de la activación de las proteínas ERK1/2 (cinasa regulada por señales extracelulares) podría llevar al aumento de la interacción de las plaquetas con los leucocitos y las células endoteliales, lo que contribuye al estado protrombótico.³⁵ En

la población estudiada, la correlación negativa observada entre el tiempo de agregación y la expresión de los receptores tipo Toll sugiere su posible participación en el estado protrombótico; sin embargo, es necesario analizar la activación de componentes de sus respectivas vías de señalización, como ERK1/2, en pacientes con y sin complicaciones cardiovasculares, para confirmar su participación en la enfermedad cardiovascular.

Limitaciones del estudio

Es el primer estudio que evalúa el papel de TLR2 y TLR4 en la diabetes tipo 2 en población yucateca; sin embargo, debido al tamaño de muestra, no pudo estratificarse en sujetos diabéticos con hipertensión, enfermedad cardiovascular o insuficiencia renal. Estudios posteriores que incluyan pacientes con tiempos de evolución y concentraciones de glucosa diferentes, con enfermedad cardiovascular, tratamientos distintos a la metformina, así como ensayos *in vitro* con ligandos como Pam3CSK4 y lipopolisacárido, contribuirían a comprender el papel de estos receptores en la función plaquetaria de pacientes con diabetes tipo 2. Es necesario determinar la activación de componentes de la vía de señalización de TLR2 y TLR4 en poblaciones con y sin

complicaciones cardiovasculares, estratificando la población de acuerdo con el sexo, edad, IMC, así como considerar parámetros como la glucosa, perfil de lípidos, presión arterial, tratamiento farmacológico, etc.

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi de la Universidad Autónoma de Yucatán (CEI-11-2019).

Agradecimientos

Al personal de CEMANUD por su apoyo en la difusión del proyecto de investigación y facilitar el contacto de los pacientes con diabetes tipo 2.

CONCLUSIONES

Los resultados sugieren la participación de TLR2 en la activación plaquetaria. Respecto del TLR4, los resultados contrastantes sugieren que, en población control, participa en la activación plaquetaria, pero no en diabéticos; sin embargo, es necesario determinar la activación de los componentes de sus vías de señalización, así como otras vías y receptores. **Figura 5**

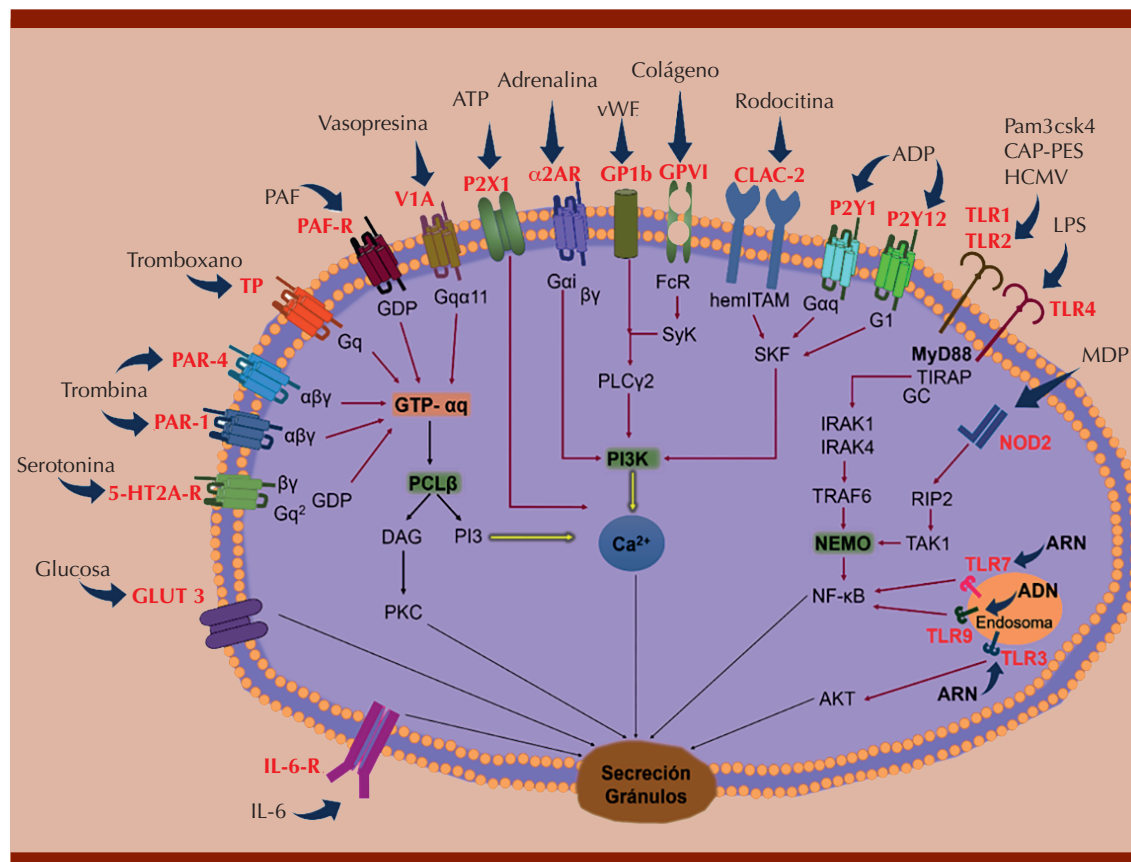


Figura 5. Modelo de activación plaquetaria. Se muestran los diferentes agonistas (glucosa, ATP, trombina, vaso-
presina, colágeno, entre otros), liberados como consecuencia del estrés oxidativo en la diabetes mellitus tipo 2,
que son reconocidos por una variedad de receptores, incluidos TLR2 y TLR4, que inducen señales intracelulares
que llevan a la activación de las plaquetas.

Elaborada con el programa Biorender con información reportada en la bibliografía.^{11,18,36-46}

REFERENCIAS

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (2): 88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
2. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol* 2018; 34 (5): 575-84. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
3. Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T. Environmental risk factors for developing type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15 (1): 78. <https://doi.org/10.3390/ijerph15010078>
4. Ruiz D, Becerra M, Jagai JS, Ard K, Sargis RM. Disparities in environmental exposures to endocrine-disrupting chemicals and diabetes risk in vulnerable populations. *Diabetes Care* 2018; 41 (1): 193-205. <https://doi.org/10.2337/dc16-2765>
5. Oktay AA, Akturk HK, Esenboğa K, Javed F, et al. Pathophysiology and prevention of heart disease in diabetes mellitus. *Curr Probl Cardiol* 2018; 43 (3): 68-110. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.05.001
6. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han JY. Platelet activation: The mechanisms and potential biomarkers. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 1-5. <https://doi.org/10.1155/2016/9060143>
7. Alhadas KR, Santos SN, Freitas MMS, Viana SMSA, et al. Are platelet indices useful in the evaluation of type 2 diabetic patients? *J Bras Patol Med Lab*. 2016.

8. De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine* 2015; 74 (2): 181-9. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20160017>
9. Dasu MR, Ramirez S, Isseroff RR. Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective. *Clin Sci* 2012; 122 (5): 203-14. <https://doi.org/10.1042/CS20110357>
10. Dasu MR, Devaraj S, Park S, Jialal I. Increased Toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2010; 33 (4): 861-8. <https://doi.org/10.2337/dc09-1799>
11. D'Atri LP, Schattner M. Platelet toll-like receptors in thromboinflammation. *Frontiers Bioscience* 2017; 22 (11): 4576. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00705>
12. Mahmoodian R, Salimian M, Hamidpour M, Khadem-Maboudi AA, Gharehbaghian A. The effect of mild agonist stimulation on the platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 2019; 19 (1): 62. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0391-2>
13. Carestia A, Rivadeneyra L, Romaniuk MA, Fondevila C, et al. Functional responses and molecular mechanisms involved in histone-mediated platelet activation. *Thromb Haemost* 2013; 110 (11): 1035-45. <https://doi.org/10.1160/TH13-02-0174>
14. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, Tibold A, Toth K. Platelet aggregometry testing: molecular mechanisms, techniques and clinical implications. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1803. <https://doi.org/10.3390/ijms18081803>
15. Valencia-Pacheco GV, Novelo-Noh IB, Velasco-Cárdenas RMH, Angulo-Ramírez AV, et al. Expression of TLR-7, MyD88, NF- κ B, and INF- α in B lymphocytes of mayan women with systemic lupus erythematosus in Mexico. *Front Immunol* 2016; 7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00022>
16. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian J Med Res* 2014; 140 (5): 579-81.
17. Perez-Campos-Mayoral L, Pérez-Campos E, Zenteno E, Majluf-Cruz A, et al. Better detection of platelet aggregation in patients with metabolic syndrome using epinephrine and ADP. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6 (1): 93. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-93>
18. Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Med Int Méx* 2018; 34 (2): 244-63. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1908>
19. Jacobsen EA, Helmers RA, Lee JJ, Lee NA. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood* 2012; 120 (19): 3882-90. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-330845>
20. Zhu L, Su T, Xu M, Xu Y, et al. Eosinophil inversely associates with type 2 diabetes and insulin resistance in chinese adults. *PLoS One* 2013; 8 (7): e67613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067613>
21. Calco GN, Fryer AD, Nie Z. Unraveling the connection between eosinophils and obesity. *J Leukoc Biol* 2020; 108 (1): 123-8. <https://doi.org/10.1002/JLB.5MR0120-377R>
22. Taderegew MM, Woldeamanuel GG, Emeria MS, Tilahun M, et al. Platelet indices and its association with microvascular complications among type 2 diabetes mellitus patients in northeast ethiopia: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021; 14: 865-74. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S300460>
23. Waghale RM, Khot RS, Joshi PP. Platelet volume indices: markers of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus? *Clin Diabetol* 2020; 9 (2): 103-11. <https://doi.org/10.5603/DK.2020.0008>
24. Li YW, Kao TW, Chang PK, Chen WL, Wu LW. Atherogenic index of plasma as predictors for metabolic syndrome, hypertension and diabetes mellitus in Taiwan citizens: a 9-year longitudinal study. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 9900. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89307-z>
25. Li Z, Huang Q, Sun L, Bao T, Dai Z. Atherogenic index in type 2 diabetes and its relationship with chronic microvascular complications. *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 1-9. <https://doi.org/10.1155/2018/1765835>
26. Risal P, Bhatt RD, Sakhakarmi N, Thapa S, Koju S. Insights into cardiovascular disease risk based on platelet indices and lipid ratios in reference to glycemic control and duration of diabetes. *J Nobel Med Coll* 2020; 9 (2): 55-60. <https://doi.org/10.3126/jonmc.v9i2.33488>
27. Rodriguez BAT, Johnson AD. Platelet measurements and type 2 diabetes: investigations in two population-based cohorts. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00118>
28. Soma P, Swanepoel AC, du Plooy JN, Mqoco T, Pretorius E. Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals 'angry' platelets. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15 (1): 52. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0373-x>
29. Pretorius L, Thomson GJA, Adams RCM, Nell TA, et al. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17 (1): 141. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0783-z>
30. Sallam Reem M, Alayoubi Samha MZ, Al-Daghri Nasser M, Alhammad Alwaleed A, Alfadda Assim A. Gender-specific profiles of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *J Nat Sci Med* 2018; 1 (2): 74-81. https://doi.org/10.4103/JNSM.JNSM_34_18
31. Koupenova M, Mick E, Mikhalev E, Benjamin EJ, et al. Sex differences in platelet toll-like receptors and their association with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35 (4): 1030-7. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304954>
32. Shen L, Yang T, Xia K, Yan Z, et al. P-selectin (CD62P) and soluble TREM-like transcript-1 (sTLT-1) are associated with coronary artery disease: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20 (1): 387. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01663-2>
33. Niklaus M, Klingler P, Weber K, Koessler A, et al. Platelet Toll-like-receptor-2 and -4 mediate different immune-related responses to bacterial ligands. *TH Open* 2022; 06 (03): e156-67.

34. Salguero M, Al-Obaide M, Singh R, Siepmann T, Vasylyeva T. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exp Ther Med* 2019. <https://doi.org.10.3892/etm.2019.7943>
35. Jin M, Fang J, Wang J Jiao, Shao X, et al. Regulation of toll-like receptor (TLR) signaling pathways in atherosclerosis: from mechanisms to targeted therapeutics. *Acta Pharmacol Sin* 2023; 44 (12): 2358-75. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01123-5>
36. Senchenkova EY, Komoto S, Russell J, Almeida-Paula LD, et al. Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis. *Am J Pathol* 2013; 183 (1): 173-81. <https://doi.org.10.1016/j.ajpath.2013.03.014>
37. Cognasse F. The inflammatory role of platelets via their TLRs and Siglec receptors. *Front Immunol* 2015; 6. <https://doi.org.10.3389/fimmu.2015.00083>
38. Yeung J, Li W, Holinstat M. Platelet signaling and disease: targeted therapy for thrombosis and other related diseases. *Pharmacol Rev* 2018; 70 (3): 526-48. <https://doi.org.10.1124/pr.117.014530>
39. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han JY. Platelet activation: The mechanisms and potential biomarkers. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 1-5. <https://doi.org.10.1155/2016/9060143>
40. Negroni A, Pierdomenico M, Cucchiara S, Stronati L. NOD2 and inflammation: current insights. *J Inflamm Res* 2018; 11: 49-60. <https://doi.org.10.2147/JIR.S137606>
41. Vallance TM, Zeuner MT, Williams HF, Widera D, Vaiyapuri S. Toll-like receptor 4 signalling and its impact on platelet function, thrombosis, and haemostasis. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 1-13.
42. D'Atri LP, Schattner M. Platelet toll-like receptors in thromboinflammation. *Front Biosci* 2017; 22 (11): 4576. <https://doi.org.10.2741/457>
43. Hally KE, La Flamme AC, Larsen PD, Harding SA. Platelet Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated platelet activation in acute myocardial infarction. *Thromb Res* 2017; 158: 8-15. <https://doi.org.10.1016/j.thromres.2017.07.031>
44. Dütting S, Bender M, Nieswandt B. Platelet GPVI: a target for antithrombotic therapy?! *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33 (11): 583-90. <https://doi.org.10.1016/j.tips.2012.07.004>
45. Tomaiuolo M, Brass LF, Stalker TJ. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Interv Cardiol Clin* 2017; 6 (1): 1-12. <https://doi.org.10.1016/j.iccl.2016.08.001>
46. Shah BH, Rasheed H, Rahman IH, Shariff AH, et al. Molecular mechanisms involved in human platelet aggregation by synergistic interaction of platelet-activating factor and 5-hydroxytryptamine. *Exp Mol Med* 2001; 33 (4): 226-33. <https://doi.org/10.1038/emm.2001.37>

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.7

Tromboprofilaxis en pacientes con eritrocitosis a gran altitud

Thromboprophylaxis in erythrocytosis patients at high altitude.

Ricardo Amaru,^{1,3} Reyna Mamani,¹ Jeaneth Velarde,¹ Emma Mancilla,² Silvia Mancilla,¹ Daniela Patón,¹ Mireya Carrasco³

Resumen

OBJETIVO: Plantear estratos de riesgo trombótico y procedimientos tromboprolifáticos mediante la evaluación de variables clínicas y hematimétricas en pacientes con eritrocitosis residentes en altitudes elevadas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectiva que evaluó los registros de pacientes diagnosticados con eritrocitosis, entre 2019 y 2023, residentes en La Paz y El Alto (Bolivia) a 3650 y 4150 metros sobre el nivel del mar, respectivamente. Se analizó la ocurrencia de eventos trombóticos, concentraciones de eritropoyetina, índice de masa corporal, hemoglobina y edad. Se planteó una estratificación de riesgo trombótico (bajo, intermedio, alto) incorporando puntuaciones concatenantes con la ocurrencia de trombosis.

RESULTADOS: Se incluyeron 636 pacientes con edad media de 53 años. Las concentraciones de eritropoyetina mayores de 30 mU/mL y edad mayor de 60 años se correlacionaron con la ocurrencia de eventos trombóticos. La obesidad y hemoglobina no se correlacionaron con trombosis. Las tasas de trombosis en los grupos de riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto fueron del 1.6, 12.5 y 30%, respectivamente. No hubo eventos trombóticos durante el tratamiento tromboprolifático.

CONCLUSIONES: La eritropoyetina incrementada y la edad mayor de 60 años son factores de riesgo trombótico en pacientes con eritrocitosis en altitud. Los estratos de riesgo trombótico albergan utilidad clínica para procedimientos tromboprolifáticos.

PALABRAS CLAVE: Eritrocitosis; trombosis; estratificación; tromboprofilaxis.

Abstract

OBJECTIVE: To propose thrombotic risk strata and thromboprophylactic procedures through the evaluation of clinical and hematimetric variables in patients with erythrocytosis residing at high altitudes.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective cohort study that included records of patients diagnosed with erythrocytosis, from 2019 to 2023, all dwellers of La Paz and El Alto (Bolivia) at 3650 and 4150 meters above sea level, respectively. Occurrence of thrombotic events, erythropoietin, body mass index, hemoglobin and age were analyzed. A thrombotic risk stratification was proposed (low, intermediate, high) incorporating scores concatenated with the occurrence of thrombosis.

RESULTS: There were included 636 patients with an average age of 53 years. Erythropoietin concentrations higher than 30 mU/mL and age older than 60 years correlated with the occurrence of thrombotic events. Obesity and hemoglobin did not correlate with thrombosis. According to the proposed risk stratification, thrombosis rates reflected 1.6%, 12.5% and 30% in low, intermediate and high risk groups, respectively. No thrombotic events were observed during the thromboprophylactic treatment.

CONCLUSIONS: Increased erythropoietin and age older than 60 years are thrombotic risk factors in patients with erythrocytosis at high altitude. Thrombotic risk stratification implies clinical utility regarding thromboprophylactic procedures.

KEYWORDS: Erythrocytosis; Thrombosis; Stratification; Thromboprophylaxis.

¹ Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina.

³ Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales. Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

² Instituto Boliviano de Oncohematología, La Paz, Bolivia.

Recibido: 7 de diciembre 2023

Aceptado: 24 de diciembre 2024

Correspondencia

Ricardo Amaru
amaru.ricardo@icloud.com

Este artículo debe citarse como:

Amaru R, Mamani R, Velarde J, Mancilla E, Mancilla S, Patón D, Carrasco M. Tromboprofilaxis en pacientes con eritrocitosis a gran altitud. Hematol Méx 2025; 1: 1-8.

ANTECEDENTES

La eritrocitosis es una enfermedad caracterizada por el incremento patológico de la masa eritrocitaria en la sangre circulante, asociada con aumento de la hemoglobina y del hematocrito por encima de los valores normales establecidos según la región. En altitudes elevadas, las eritrocitosis, como la eritrocitosis patológica de altura y la eritrocitosis secundaria, se manifiestan clínicamente a través de síntomas de hiperviscosidad sanguínea (cefalea, disnea, acúfeno, parestesias) o complicaciones sistémicas (hipertensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva y eventos trombóticos).¹

Entre las complicaciones sistémicas, los eventos trombóticos destacan por su relevancia clínica. Según la localización de la obstrucción, estos eventos pueden causar isquemia tisular que, en casos graves, puede resultar en necrosis irreversible.² Este estado hipercoagulable se ha asociado con factores genéticos (mutaciones del factor II y V, deficiencias de proteínas C y S y antitrombina III),³ además de otras afecciones, como procesos inflamatorios crónicos.^{4,5} Estudios previos han reportado aumento en la incidencia de trombosis en altitudes elevadas^{6,7} asociada con concentraciones incrementadas de la eritropoyetina,^{8,9} y con ciertos factores, como la edad mayor a 60 años.^{9,10}

En entornos de altitud, la eritropoyetina, hormona que regula la proliferación y diferenciación eritrocitaria, se incrementa como respuesta a la sobrerregulación del factor inducible por hipoxia (HIF), un mecanismo adaptativo típico de ambientes de baja presión atmosférica o hipoxia hipobárica.^{11,12} Este aumento de eritropoyetina contribuye a una mayor proliferación de eritrocitos, observable principalmente en la eritrocitosis secundaria, lo que incrementa la demanda de hierro para la síntesis de hemoglobina.¹³ La subsecuente deficiencia de hierro, junto con el

aumento de HIF-1 α , estimula aún más la síntesis de eritropoyetina.¹⁴ Este proceso también activa las plaquetas, incrementa el factor von Willebrand y disminuye las proteínas anticoagulantes naturales C y S,¹⁵ lo que refuerza las propiedades protrombóticas de la eritropoyetina y su relación con eventos trombóticos.^{16,17,18}

La deficiencia de hierro inhibe la función de la prolil-hidroxilasa-2 (PHD2) en la hidroxilación de HIF-2, un paso decisivo para su reconocimiento y degradación mediante proteosomas.¹⁹ Como consecuencia, se eleva el factor inducible por hipoxia y, subsecuentemente, la síntesis de eritropoyetina, lo que podría explicar la relación entre la deficiencia de hierro y el aumento de eventos trombóticos.^{8,20}

Por otro lado, la edad avanzada se asocia con mayores tasas de eventos trombóticos.²¹ Este fenómeno se atribuye al aumento de fibrinógeno y factores de coagulación (VIII y IX), sin un incremento proporcional en los factores anticoagulantes. Además, la actividad plaquetaria aumentada y los cambios anatómicos y moleculares en la pared vascular contribuyen al riesgo trombótico.^{22,23} Asimismo, la obesidad, otra afección relacionada con eritrocitosis, representa un factor de riesgo significativo de eventos trombóticos. Se ha vinculado con mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso, aunque los mecanismos protrombóticos subyacentes no se comprenden completamente, lo que limita las estrategias de prevención y el tratamiento.^{24,25}

Con base en lo anterior, se infiere que la trombosis constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con eritrocitosis en altitudes elevadas.²⁶ Las estrategias terapéuticas actuales, como la aspirina y la flebotomía,^{27,28} buscan reducir el riesgo trombótico. Sin embargo, es esencial profundizar en los factores y parámetros que permitan categorizar ese riesgo e instaurar procedimientos

tromboprolifácticos adecuados, con el fin de prevenir eventos trombóticos graves y optimizar el tratamiento de la eritrocitosis en ambientes de hipoxia hipobárica. En este contexto, el objetivo de este estudio fue plantear estratos de riesgo trombótico y procedimientos tromboprolifácticos mediante la evaluación de variables clínicas y hematimétricas en pacientes con eritrocitosis residentes en altitudes elevadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva, basado en la revisión de registros clínicos en el que los datos se recabaron de acuerdo con el código de ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Los datos analizados incluyeron información demográfica, clínica y de laboratorio obtenida en el momento del diagnóstico, durante el tratamiento y el seguimiento de pacientes con diagnóstico de eritrocitosis, eritrocitosis patológica de altura o eritrocitosis secundaria. Los pacientes fueron atendidos en consulta externa entre 2019 y 2023. Todos residían en ciudades de gran altitud: La Paz (3650 metros sobre el nivel del mar) y El Alto (4150 metros sobre el nivel del mar), en Bolivia.

La muestra se seleccionó mediante un muestreo por conveniencia con un diagrama de flujo (**Figura 1**) basado en la metodología CONSORT para optimizar los criterios de selección, por lo que se eligieron los registros clínicos que cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de eritrocitosis basado en concentraciones de hemoglobina mayores a 18 g/dL en mujeres y 19 g/dL en hombres.
2. Tener al menos dos síntomas de hiperviscosidad sanguínea (cefalea, disnea, parestesia o acúfeno) o complicaciones

sistémicas, como hipertensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva o eventos trombóticos.

3. Residencia permanente en altitudes comprendidas entre 3650 y 4150 metros sobre el nivel del mar.¹

Se excluyeron los pacientes con policitemia vera.

Características diferenciales según riesgo de evento trombótico

Tras un análisis preliminar de los datos, la ocurrencia de eventos trombóticos fue de interés. Por lo que, para estudiar los factores implicados en la trombosis en pacientes con eritrocitosis, se consideró examinar las concentraciones de eritropoyetina, edad, índice de masa corporal (IMC) y hemoglobina.

Respecto de la eritropoyetina sérica, se consideraron cuatro parámetros: menor de 30 mU/mL, de 30 a 99 mU/mL, de 100 a 499 mU/mL y mayor o igual a 500 mU/mL. Así también, se consideraron parámetros de obesidad: IMC menor o mayor de 25; concentración de hemoglobina: menor o mayor de 22 g/dL, y edad: menor o mayor de 60 años.

La eritropoyetina y la edad fueron las variables de mayor relevancia, por lo que se eligieron para la categorización según estratos. Esto dio lugar a plantear tres niveles referentes a una estratificación de riesgo trombótico: riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto; además, se estableció una escala (puntaje) concatenante con la probabilidad de ocurrencia de los eventos trombóticos. **Cuadro 1**

Tratamiento tromboprolifáctico

Al tomar en cuenta a los pacientes con seguimiento entre 2 y 6 años (n = 133), se evaluaron

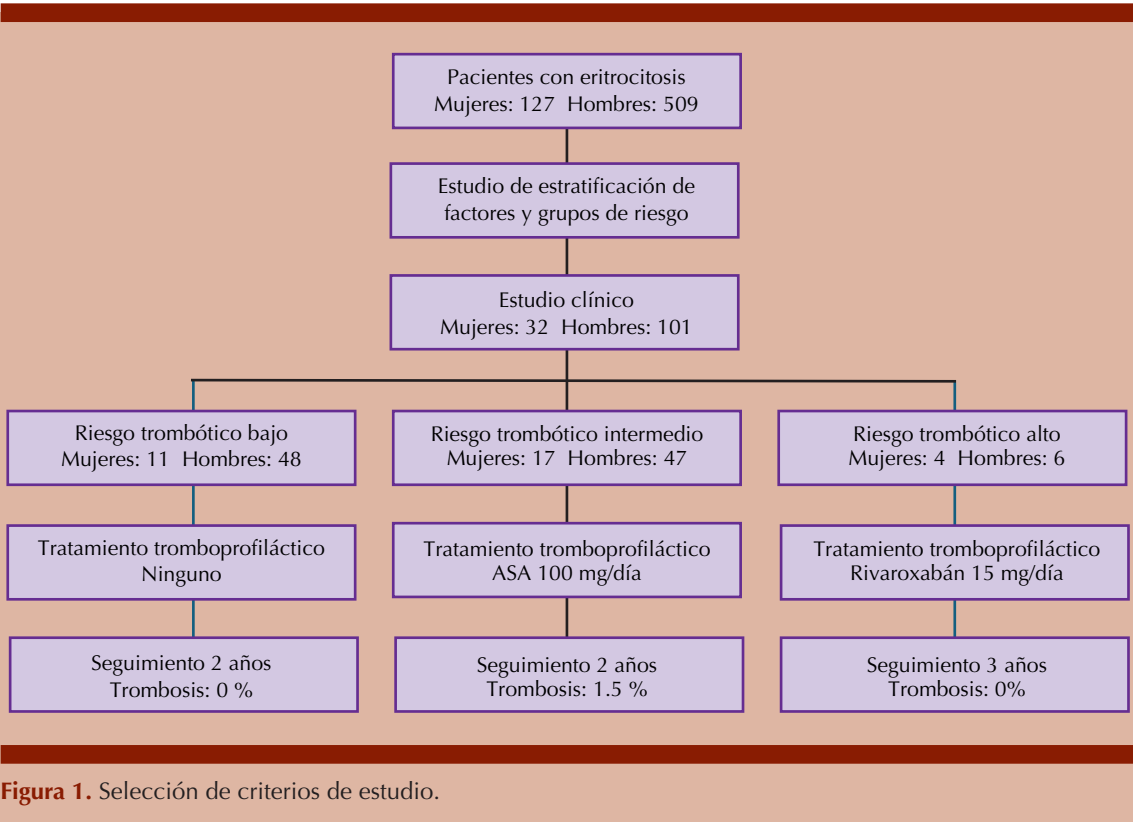


Figura 1. Selección de criterios de estudio.

Cuadro 1. Escala y estratificación de riesgo trombótico en pacientes eritrocíticos en altitudes elevadas

Variable	Puntaje
Eritropoyetina 30-99 mU/mL	1
Eritropoyetina 100-499 mU/mL	2
Eritropoyetina ≥ 500 mU/mL	3
Edad mayor de 60 años	1

Riesgo trombótico	Puntaje	Tratamiento
Bajo	0	Ninguno
Intermedio	1-2	ASA 100 mg/d
Alto	3-4	Rivaroxabán 15mg/d

Fuente: Elaboración propia.
Debido a que las variables de eritropoyetina y edad fueron relevantes, éstas constituyeron los parámetros para la estratificación de riesgo trombótico.

los distintos estratos de riesgo trombótico propuestos y el tratamiento trombotrópico administrado que albergó el siguiente esquema: los pacientes correspondientes al grupo de riesgo bajo no recibieron medicamento antitrombótico, los de riesgo intermedio recibieron 100 mg de aspirina al día y los de riesgo alto recibieron 15 mg de rivaroxabán al día.

Análisis estadísticos

Se hicieron diversos análisis estadísticos para evaluar la relación entre variables clínicas y la incidencia de trombosis en pacientes con eritrocitosis. Se usó estadística descriptiva para calcular medias y desviaciones estándar de variables como edad, índice de masa corpo-

ral (IMC) y hemoglobina. Para las pruebas de hipótesis, se utilizó la prueba χ^2 y la exacta de Fisher; se identificaron asociaciones significativas entre la incidencia de trombosis y variables como la edad avanzada (mayores de 60 años) y concentraciones elevadas de eritropoyetina ($p < 0.05$). Asimismo, se usó la prueba t de Student para comparar hemoglobina e índice de masa corporal entre grupos con y sin trombosis. Un análisis de regresión logística permitió ajustar por factores de confusión.

Los análisis se hicieron con el programa R, versión 4.3.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 636 pacientes, 127 mujeres y 509 hombres; la edad media fue de 53 años. Al correlacionar las variables con el riesgo de trombosis, la eritropoyetina sérica incrementada (> 30 mU/mL) y una edad mayor (más de 60 años) reflejaron un papel relevante en la ocurrencia de eventos trombóticos en pacientes con eritrocitosis. Como muestra el **Cuadro 2**, las distintas concentraciones de eritropoyetina agrupadas en intervalo ascendentes se correlacionaron con los estratos de riesgo de trombosis, a mayor incremento de eritropoyetina, mayor riesgo de evento trombótico; en contraste, la hemoglobi-

na y la obesidad no reflejaron relevancia como factores de riesgo.

Eritropoyetina y edad como factores de riesgo de trombosis

Las concentraciones incrementadas de eritropoyetina sérica conforme los parámetros considerados y la edad avanzada (mayor de 60 años) fueron estadísticamente diferenciales; por lo que constituyeron factores de riesgo de trombosis en los pacientes con eritrocitosis.

Respecto de la edad, el 3.4% de los pacientes menores de 60 años y el 11.3% de los mayores de 60 años padecieron trombosis.

Eritropoyetina directamente proporcional con eventos trombóticos

Las diferentes concentraciones de eritropoyetina fueron concisamente proporcionales con los porcentajes de eventos trombóticos. El 4% de los pacientes con eritropoyetina menor a 30 mU/mL tuvieron trombosis, al igual que el 7% de los sujetos con concentraciones de eritropoyetina entre 30 y 99 mU/mL, el 30% de aquéllos con eritropoyetina entre 100 y 499 mU/mL y el 67% de los pacientes con eritropoyetina mayor a 500 mU/mL. Al comparar entre los distintos

Cuadro 2. Factores de riesgo de trombosis en pacientes con eritrocitosis en la altura

	Eritropoyetina (mU/mL) n = 301				Edad (años) n = 636		Obesidad (IMC) n = 629		Hemoglobina (g/dL) n = 636	
	< 30	30-99	100-499	≥ 500	< 60	≥ 60	< 25	≥ 25	< 22	≥ 22
Hombres	163	58	13	7	344	164	38	464	378	131
Mujeres	37	14	7	2	61	67	5	122	103	24
Trombosis, n (%)	8 (3.9)	5 (6.9)	6 (30.0)	6 (66.6)	14 (3.4)	26 (11.3)	5 (11.6)	33 (5.6)	32 (6.6)	8 (5.1)
Valor p	0.000				0.000		-		-	

Datos correspondientes al momento del diagnóstico. Los datos se expresan en promedios y porcentajes. El valor p se calculó con la prueba exacta de Fisher.

IMC: índice de masa corporal.

grupos de eritropoyetina, el valor p fue significativo ($p = 0.000$).

Obesidad y hemoglobina no correlacionables con trombosis

Las concentraciones incrementadas de hemoglobina (> 22 g/dl) y la obesidad ($\text{IMC} > 30$) no conllevaron diferencias significativas como factores de riesgo de trombosis en pacientes con eritrocitosis. Incluso cifras de hemoglobina superiores a 25 g/dL y un IMC mayor de 35 no mostraron representatividad de riesgo de trombosis en estos pacientes.

Proporción de trombosis según grupos de riesgo

A 133 pacientes se les dio seguimiento de 5.3 ± 2.4 años; en su análisis se valoraron los eventos trombóticos según los distintos estratos de riesgo, correspondientes al momento del diagnóstico y en el seguimiento con tratamiento trombotrópico. De forma global, al diagnóstico se observó un 9% ($n = 12$) de ocurrencia de trombosis. Según la distribución de grupos por estratos de riesgo descrita en el **Cuadro 3**, se evidenció 1.6% ($n = 1$) de trombosis concerniente al riesgo bajo, 12.5% ($n = 8$) en el riesgo intermedio y 30% ($n = 3$) en el riesgo alto. En el seguimiento del tratamiento trombotrópico solo un paciente (1.5%) del grupo de riesgo intermedio tuvo evento trombótico durante el tratamiento.

DISCUSIÓN

A lo largo de los últimos años han surgido nuevas evidencias sobre la patogenia, los factores de riesgo y las opciones de tratamiento profiláctico de los eventos trombóticos²⁹ a fin de evitar complicaciones relacionadas con la trombosis debido a que ésta constituye una complicación trascendental en los pacientes con eritrocitosis en altitudes elevadas.

Los resultados obtenidos en este estudio reflejaron que la eritropoyetina sérica incrementada y la edad mayor a 60 años son factores de riesgo de trombosis en pacientes con eritrocitosis (eritrocitosis patológica de altura, eritrocitosis secundaria) en la altitud. La eritropoyetina, una citocina pleiotrópica que regula la eritropoyesis, la angiogénesis, citoprotección y proliferación celular,³⁰ se asocia con la trombogénesis.^{15,30,31} Asimismo, la edad se ha implicado en varios estudios relacionados con el incremento de la trombosis.^{22,32,33}

Este estudio planteó una estratificación de riesgo de trombosis (bajo, intermedio, alto) en pacientes con eritrocitosis en la altitud, en la que cada estrato de riesgo alberga características diferenciales. A la vez, se distinguen los procedimientos trombotrópicos concernientes.

Las características perceptibles en el estrato de riesgo bajo albergan eventos trombóticos infrecuentes al momento del diagnóstico (1.6%), por lo que no se requiere un tratamiento trombotrópico. En consecuencia, los pacientes no muestran eventos trombóticos durante el tratamiento por eritrocitosis. Otro dato de interés en este grupo es la edad promedio de 48 años.

El estrato de riesgo intermedio se distingue por eventos trombóticos al momento del diagnóstico (12.5%), requiere ASA a manera de trombotrópico, lo que atribuye una posibilidad de presencia de evento trombótico mínima (1.5%) durante el tratamiento por eritrocitosis. Estos pacientes corresponden a una edad media de 61 años.

El estrato de riesgo alto se caracteriza por eventos trombóticos recurrentes al momento del diagnóstico (30%); se requiere trombotrópico con rivaroxabán. En consecuencia, no se observan eventos trombóticos durante el tratamiento. El promedio de edad en este grupo de pacientes fue de 63 años.

Cuadro 3. Grupos de riesgo trombótico y tratamiento tromboprolifáctico

	Riesgo bajo n = 59	Riesgo intermedio n = 64	Riesgo alto n = 10
Hombres	48	47	6
Mujeres	11	17	4
Edad $\pm$ DE	48 $\pm$ 8	61 $\pm$ 13	63 $\pm$ 12
Trombosis al diagnóstico, n (%)	1 (1.6)	8 (12.5)	3 (30)
Tratamiento	No*	Aspirina 100 mg/d	Rivaroxabán 15 mg/d***
Seguimiento (años)	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	3 $\pm$ 2
Trombosis en tratamiento, (%)	0	1** (1.5)	0

Los datos se expresan en media aritmética, desvío estándar y porcentajes.

* Algunos pacientes recibieron aspirina en algún momento de su tratamiento. ** Manifestó accidente isquémico transitorio.

*** Cuatro pacientes recibieron warfarina en algún momento de su tratamiento.

Un aspecto de importante reflexión es el descuido en la toma de medicamentos por parte de los pacientes; se observó que no todos los pacientes tomaron los medicamentos tromboprolifácticos de acuerdo con las indicaciones médicas, algunos suspendieron el tratamiento por uno o dos meses y luego lo retomaron, aspecto que representó una limitante en este estudio.

CONCLUSIONES

Este estudio da la pauta para continuar evaluando los factores de riesgo de trombosis, así como las medidas de tromboprofilaxis idóneas para pacientes con eritrocitosis en la altitud porque, por su gran heterogeneidad, representan un desafío en la práctica clínica diaria. Asimismo, proporciona perspectivas de utilidad médica referidas al tratamiento, la respuesta a éste y el pronóstico de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, et al. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. *Rev Hematol* 2016; 17 (1): 8-20.
2. Morales OAS, Vela EV, Acosta FG, González PB, et al. Estudio PETRO: evaluación de tromboprofilaxis y riesgo
- embólico en pacientes hospitalizados en una institución de tercer nivel en Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Neumol* 2017; 29 (1): 7-18.
3. Noroña Calvachi CD. Trombofilias hereditarias. *Rev Científica Ciencia Médica* 2015; 18 (1): 43-9.
4. Esmon CT. Molecular circuits in thrombosis and inflammation. *Thromb Haemost* 2013; 109 (03): 416-20. <https://doi.org/10.1160/TH12-08-0634>
5. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18 (9): 666-82. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00552-1>
6. Nair V, Singh S, Ashraf MZ, Yanamandra U, et al. Epidemiology and pathophysiology of vascular thrombosis in acclimatized lowlanders at high altitude: A prospective longitudinal study. *Lancet Regional Health-Southeast Asia* 2022; 3. <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2022.05.005>
7. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019; 181: 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>
8. Amaru R, Mamani LF, Mancilla E, Paton D, et al. Transferrin and erythropoietin increased levels correlate with thrombosis at high altitude. *Blood* 2023; 142: 5548. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-188302>
9. Olivas-Martínez A, Corona-Rodarte E, Nuñez-Zuno A, Barrales-Benítez O, et al. Causes of erythrocytosis and its impact as a risk factor for thrombosis according to etiology: experience in a referral center in Mexico City. *Blood Res* 2021; 56 (3): 166-74. <https://doi.org/10.5045/br.2021.2021111>
10. Salas Morales GA. Incidencia y caracterización de la Trombosis Venosa Profunda en los pacientes adultos con cáncer, en los hospitales: Honorio Delgado Espinoza, Goyeneche e IREN Sur 2017-2018. 2019.

11. Semenza GL. Regulation of erythropoiesis by the hypoxia-inducible factor pathway: Effects of genetic and pharmacological perturbations. *Ann Rev Med* 2023; 74: 307-19. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-102602>
12. Mallet RT, Burtcher J, Richalet J-P, Millet GP, Burtcher M. Impact of high altitude on cardiovascular health: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2021; 17: 317-35. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S294121>
13. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 2011; 589 (6): 1251-8. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>
14. Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, Wenger RH. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem* 1997; 272 (32): 20055-62. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.32.20055>
15. Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res* 2003; 59 (3): 538-48. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00468-1](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00468-1)
16. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, Lackner E, et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood* 2000; 95 (9): 2983-9. https://doi.org/10.1182/blood.V95.9.2983.009k27_2983_2989
17. Amaru R, Mancilla E, Patón D, Luna J, et al. Eritrocitosis patológicas con niveles de eritropoyetina baja e incrementada: características clínicas y laboratoriales. *Revista Médica La Paz* 2022; 28 (1): 27-32.
18. Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, Wenger RH. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem* 1997; 272 (32): 20055-62. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.32.20055>
19. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24 (2): 97-106. <https://doi.org/10.1152/physiol.00045.2008>
20. Shah BN, Zhang X, Sergueeva AI, Miasnikova GY, et al. Increased transferrin protects from thrombosis in Chuvash erythrocytosis. *Am J Hematol* 2023; 98 (10): 1532-9. <https://doi.org/10.1002/ajh.27021>
21. Méndez Osorio AP. Factores de riesgo de trombosis: Universidad de Talca (Chile). *Escuela de Tecnología Médica*; 2022.
22. Wilkerson WR, Sane DC, editors. *Aging and thrombosis. Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers, 2002.
23. Campoverde Vintimilla VA. *Tromboembolia pulmonar en pacientes adultos mayores diagnóstico y tratamiento*. 2021.
24. Raso AG. *Dislipemia y obesidad en la enfermedad tromboembólica venosa: factores de riesgo y complicaciones trombóticas*: Universidad Autónoma de Madrid; 2013.
25. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol* 2013; 20 (5): 437-44. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283634443>
26. Bryce-Moncloa A, Alegría-Valdivia E, Martín-San Martín S, Mauricio G, editors. *Obesidad y riesgo de enfermedad cardiovascular*. *Anales de la Facultad de Medicina*; 2017: UNMSM. Facultad de Medicina.
27. Amaru R, Velarde J, Mamani R, Carrasco M, et al. Tratamiento de la eritrocitosis secundaria en la altura. *Revista Médica La Paz* 2020; 26 (2): 16-23.
28. Amaru Lucana R, Vera Carrasco O. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las eritrocitosis patológicas en la altura. *Revista Médica La Paz* 2016; 22 (2): 70-7.
29. Torres DZ, Rodríguez MR, Quismondo NC, Martínez-López J. Tratamiento anticoagulante profiláctico. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2020; 13 (22): 1280-3.
30. Tobu M, Iqbal O, Fareed D, Chatha M, et al. Erythropoietin-induced thrombosis as a result of increased inflammation and thrombin activatable fibrinolytic inhibitor. *Clin Applied Thromb Hemost* 2004; 10 (3): 225-32. <https://doi.org/10.1177/107602960401000304>
31. Salvati F, Liani M. Erythropoietin and thrombotic events. *Lancet* 1998; 352 (9138): 1471.
32. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 2009; 23 (5): 225-9. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.07.002>
33. McDonald AP, Meier TR, Hawley AE, Thibert JN, et al. Aging is associated with impaired thrombus resolution in a mouse model of stasis induced thrombosis. *Thromb Res* 2010; 125 (1): 72-8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.06.005>

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.3

Graft-versus-host disease: A focus on skin.

Enfermedad de injerto contra huésped: enfoque en la piel

Zulia Guzmán Martínez,^{1,3} Anahí Morales Pedraza,^{1,3} Alia Guadalupe Ordoñez Ayala,^{1,3} Sonia Chávez Álvarez,² Perla R Colunga Pedraza¹

Abstract

BACKGROUND: Graft-versus-host disease (GVHD) remains a significant complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, with cutaneous manifestations being the most prevalent and early presenting. Both acute and chronic forms of cutaneous GVHD impose substantial morbidity and mortality risks.

OBJECTIVE: To provide a comprehensive overview of graft-versus-host disease's pathophysiology, clinical presentation, differential diagnosis, and therapeutic approaches, highlighting its impact on patient outcomes and quality of life.

METHODOLOGY: A bibliographic search in PubMed was done using the terms "cutaneous graft versus host disease", "acute cutaneous graft versus host disease", "chronic cutaneous graft versus host disease", "acute GVHD", "chronic GVHD", "diagnosis" and "treatment". The articles were selected based on the most recent published ones, text availability, citation frequency, and relevance.

RESULTS: While acute cutaneous GVHD often presents with a characteristic rash, chronic GVHD exhibits a diverse clinical spectrum. Accurate diagnosis can be challenging and frequently necessitates histopathological confirmation. Management requires a multidisciplinary approach, incorporating pharmacological, phototherapeutic, and emerging immunomodulatory interventions. Given the complexity of the disease, personalized treatment plans, regular monitoring, and ongoing research are essential to optimize patient outcomes.

CONCLUSIONS: Cutaneous graft-versus-host disease remains a common and challenging complication of allogeneic bone marrow and hematopoietic cell transplantation.

KEYWORDS: Graft-versus-host disease; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Dermatology.

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una complicación significativa del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, cuyas manifestaciones cutáneas son las más prevalentes y tempranas. La forma aguda y crónica de la enfermedad implican riesgos sustanciales de morbilidad y mortalidad.

OBJETIVO: Proporcionar una descripción general completa de la fisiopatología, manifestación clínica, diagnóstico diferencial y enfoques terapéuticos de la enfermedad de injerto contra huésped, con insistencia en su repercusión en los resultados de los pacientes y la calidad de vida.

METODOLOGÍA: Búsqueda bibliográfica en PubMed utilizando los términos "cutaneous graft versus host disease", "acute cutaneous graft versus host disease", "chronic cutaneous graft versus host disease", "acute GVHD", "chronic GVHD", "diagnosis" y "treatment". Los artículos se seleccionaron en función de los publicados más recientemente, la disponibilidad del texto, la frecuencia de citas y la relevancia.

¹ Hematology Service, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

² Dermatology Service, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

³ Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

<https://doi.org/0000-0002-9937-439X>

Received: April 1st, 2024

Accepted: Novembre 29, 2024

Correspondence

Perla Rocío Colunga Pedraza
alrep_rcp@hotmail.com

This article must be quoted: Guzmán-Martínez Z, Morales-Pedraza A, Ordoñez-Ayala AG, Chávez-Álvarez S, Colunga-Pedraza PR. Graft-versus-host disease: A focus on skin. Hematol Mex 2025; 1: 1-14.

RESULTADOS: Mientras que la enfermedad de injerto contra huésped aguda suele manifestarse con una erupción característica, la forma crónica exhibe un espectro clínico diverso. El diagnóstico preciso puede ser desafiante y con frecuencia requiere confirmación histopatológica. El tratamiento requiere un enfoque multidisciplinario que incluya intervenciones farmacológicas, fototerapéuticas y nuevas inmunomoduladoras. Debido a la complejidad de la enfermedad, los planes de tratamiento personalizados, la vigilancia regular y la investigación en curso son decisivos para optimizar los resultados de los pacientes.

CONCLUSIONES: La enfermedad de injerto contra huésped cutánea sigue siendo una complicación común y desafiante del trasplante alogénico de médula ósea y de células hematopoyéticas.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de injerto contra huésped; trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas; dermatología.

INTRODUCTION

Graft-versus-host disease (GVHD) is a significant complication arising from allogeneic bone marrow, the most common cause of GVHD, and hematopoietic cell transplantation (HCT).¹ The skin emerges as the most frequently affected organ, trailed by the oral mucosa, liver, eyes, and gastrointestinal tract; however, any organ or system could be impacted. Also, it confers substantial risk for morbidity, mortality, and diminished quality of life.² The condition arises due to the interplay between immunocompetent T cells from the donor and recipient tissues identified as foreign antigens by the donor cells.³

Graft-versus-host disease is traditionally divided into two categories: acute and chronic, with symptoms occurring within and after 100 days after HSCT.⁴ Recently, a new classification for both has been introduced. Acute GVHD (aGVHD) is categorized in four subcategories: “classic” if it develops within 100 days of HSCT, “persistent” if it continues beyond 100 days, “recurrent” if it resolves but reappears after 100 days, and “late-onset” if appears after 100 days.⁵ Chronic GVHD

(cGVHD) is divided into two subcategories: classic disease, characterized by only cGVHD clinical features without any aGVHD features, and overlap disease, including acute and chronic GVHD manifestations.⁶

The incidence of GVHD in patients who received HCT ranges from 40% to 60%.⁷ Among these individuals, the incidence of aGVHD ranges from about 30% to 50% of individuals who undergo transplantation, even with implementing GVHD prophylaxis protocols.⁸ Regarding cGVHD, it develops in 30% to 70% of individuals undergoing HCT.

GVHD is a systemic condition that can affect the liver, gastrointestinal tract, and skin.⁹ The skin is the most frequently affected organ, and thus, it is important to review the cutaneous manifestations.

Determining a differential diagnosis holds great importance since cutaneous GVHD can clinically mimic dermatological and autoimmune disorders.¹⁰ Recognizing and differentiating cutaneous symptoms of both aGVHD and cGVHD

is essential for a correct diagnosis and the proper treatment.

This review focuses specifically on the cutaneous manifestations of GVHD, encompassing both acute and chronic forms. It aims to provide a comprehensive overview of their pathophysiology, clinical presentation, differential diagnosis, and therapeutic approaches, highlighting their impact on patient outcomes and quality of life.

METHODOLOGY

The search strategy used was a PubMed search using the terms “cutaneous graft *versus* host disease”, “acute cutaneous graft *versus* host disease,” “chronic cutaneous graft *versus* host disease,” “acute GVHD,” “chronic GVHD,” “diagnosis” and “treatment.” The articles were selected based on the most recent published ones, text availability, citation frequency, and relevance.

RESULTS

Basic pathophysiology

GVHD results from an interaction between immunocompetent T cells in the donated tissue that recognize the host's cells as foreign and mount an immune response against them.¹¹

Pathophysiology of cutaneous aGVHD

In aGVHD, the chain of events begins when donor-derived T-cells, primed by host antigen-presenting cells (APCs), encounter host tissue damaged by the conditioning regimen for HSCT or other recent cytotoxic therapies.¹² Both T cells and innate immune cells, such as neutrophils and monocytes, contribute to inflammation through mechanisms such as ROS production and the release of proinflammatory signals via pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and danger-associated molecular patterns (DAMPs)

from injured cells.¹³ The PAMPs and DAMPs stimulate the activation of host APCs and pro-inflammatory cytokine release, amplifying and differentiating the immune response. Ultimately, the process culminates in activating cellular effector cells (donor-derived CD8+ T cells and natural killer [NK] cells), which target cutaneous structures and induce the apoptosis of epidermal stem cells.¹²

Pathophysiology of cutaneous cGVHD

While the pathophysiology of cGVHD shares some processes of aGVHD, such as the dysregulated alloimmune response of T cells and cytokines release, the overall understanding of cGVHD seems more complex, reflecting its diversity in clinical presentation.^{12,14} Understanding the cGVHD pathogenesis requires differentiating the GVHD variants and their main mechanisms, such as inflammation, allo/autoimmune-mediated, and mechanisms resulting in skin fibrosis.¹³ Some of the mechanisms involved include the ineffective thymus elimination of autoreactive T cells and the production of both auto-reactive and alloreactive T cells, as well as the dysregulation of B lymphocytes and its secretion of autoantibodies and alloantibodies and involvement of innate immune effectors like macrophages, dendritic cells, and neutrophils.^{14,15}

Cutaneous manifestations

Acute GVHD (aGVHD)

About 30% to 50% of individuals who undergo transplantation experience aGVHD.¹⁴ Initially, the skin is the most affected organ in GVHD.¹³ Symptoms generally emerge within 1-3 weeks post-HTC, with pruritus being the initial manifestation, followed by a pruritic maculopapular rash that begins on the trunk and then spreads throughout the skin. Subsequently, the condition may develop vesicles and bullae or advance to a generalized erythroderma.^{16,17,18} **Figure 1**

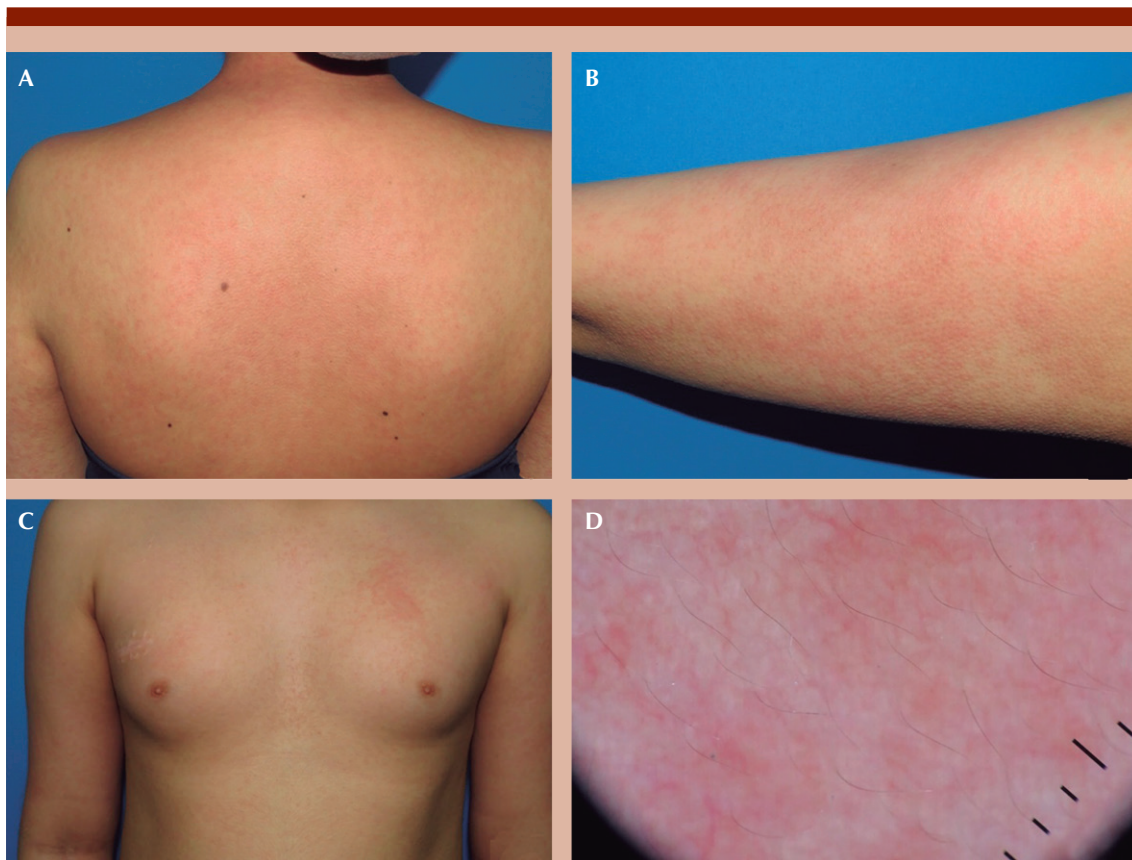


Figure 1. Clinical manifestations of cutaneous aGVHD. **A & B.** Clinical image in a female patient of a diffuse, disseminated macular erythema on the upper back and arm of a patient which corresponds to an acute phase of graft vs host disease. **C & D.** Disseminated dermatosis in a young male patient with a disseminated erythematous macular rash; upon dermoscopic examination, erythema, and telangiectasias can be observed.

Generally, cutaneous aGVHD manifests as a mild erythema resembling sunburn or as a morbilliform eruption that may be difficult to distinguish from a drug-induced rash. However, in severe cases, it presents as generalized erythema, blisters, and erosions, with lesions that may exhibit similarities to Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis.^{5,13,16,17}

The emergence of bullae or a positive Nikolsky sign signals the initiation of a more advanced stage of the disease, marked by widespread

loss of the outer skin layer. Additionally, various epithelial surfaces, such as the eyes and mucous membranes, may also undergo extensive involvement.¹⁷

The current aGVHD classification considers the three principal organs affected (skin, liver, gastrointestinal tract) and their manifestations to stage the disease correctly, from stage I to IV. Dermatological lesions are assessed based on the total body surface area (BSA) percentage affected and the degree of blister or cyst formation.¹⁹ **Table 1**

Table 1. Clinical staging of acute graft-versus-host disease

Stage	Skin	Liver	Gut
1	Less than 25 percent body surface area (BSA) involvement	Bilirubin, 2 to < 3 mg/dL	Diarrhea, > 500 to 1000 mL/d, nausea and vomiting
2	25 to 50 percent BSA involvement	Bilirubin, 3 to < 6 mg/dL	Diarrhea, > 1000 to 1500 mL/d, nausea and vomiting
3	Greater than 50 percent BSA involvement	Bilirubin, 6 to < 15 mg/dL	Diarrhea, > 1500 mL/d, nausea and vomiting
4	Erythroderma with bullae	Bilirubin, > 15 mg/dL	Severe abdominal pain with or without ileus
Grade			
I	Stage 1-2		
II	Stage 3		
III	Stage 1-3		
IV	Stage 4		

Adapted from Przepiorka et al.⁴³**Chronic GVHD (cGVHD)**

Among cGVHD patients, 75% experience cutaneous manifestations, leading to discomfort, restricted mobility, and elevated susceptibility to wound infections, according to Yoo Jung Kim et al.²⁰

Cutaneous cGVHD varies widely in its presentation and often mimics autoimmune disorders.¹³ Clinical diagnostic features encompass poikiloderma, lichen planus-like lesions, morphea-like-sclerosis, and fasciitis/deep sclerotic features.¹⁷

Atrophy, pigmentary alterations, and telangiectasias characterize poikilodermatous lesions. It typically impacts the face, lateral neck, and trunk²¹ (**Figure 2**). Lesions resembling lichen planus exhibit erythematous-violet lichenoid papules and plaques, appearing early in the disease. These manifestations are primarily observed over the dorsal surfaces of the hands, on the forearms, trunk, and around the eyes.^{16,21}

**Figure 2.** Clinical manifestations of cutaneous cGVHD. Diffuse hyperpigmentation in a patient with chronic GVHD.

Sclerotic lesions typically emerge at a later stage in the progression of the disease. According to a study involving 977 transplanted patients (HTC), 20% developed sclerotic lesions corresponding to cGVHD.² The disease manifestation varies based on the depth of tissue affected. It may appear as lesions resembling lichen sclerosus, morphea-like plaques, or in a deeper plane resembling eosinophilic fasciitis. Lichen sclerosus-like lesions are more common in the neck and upper to mid-trunk, while morphea-like lesions typically affect the lower trunk. Eosinophilic fasciitis is predominantly observed in the extremities, except for sparing the hands and feet.^{22,23}

Alopecia or nail dystrophy may also be consequential outcomes.¹⁶ Nails may show brittleness, splitting, longitudinal ridging, or onychia.²³ The hair shaft may become thinner, coarse, dull, and with premature graying. The alopecia identified in these patients can be sclerotic or non-scarring. Acquired *pili torti* has also been described.²⁴

Although it is not common, mucosal involvement may occur, particularly affecting oral and vaginal mucosa. Oral cGVHD presents as erythema, xerostomia, ulcers, and lichenoid lesions that appear as characteristic white reticular plaques. Perioral sclerosis can lead to limited mouth opening, while salivary gland dysfunction results in candidiasis infection.²³ Women can also experience symptoms such as dryness, vulvodynia, pruritus, or dyspareunia, and the physical examination reveals vaginal stenosis and lichen planus-like lesions.

Diagnosis

The skin-related signs of aGVHD lack specificity for diagnostic purposes. The primary considerations for distinguishing a skin rash in post-transplant patients encompass viral exanthem, adverse drug reactions, cutaneous eruptions associated with lymphocyte recovery,

septicemia, and chemotherapy-induced acral erythema.²⁵ When assessing a patient with a morbilliform rash and history of HSCT, the presence of concurrent liver and GI signs and symptoms, such as elevated bilirubin and liver enzymes, nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhea, provides support for a diagnosis of aGVHD.²⁶

There has been debate surrounding the effectiveness of skin biopsy in diagnosing aGVHD.^{16,27} Characteristic histopathologic features on aGVHD include interface dermatitis, vacuolar degeneration of the basal layers, dyskeratosis, and a superficial perivascular infiltrate.²⁷ Similar alterations may occur in the upper regions of eccrine and follicular structures. Distinguishing aGVHD histologically from viral exanthem and the eruption associated with lymphocyte recovery can pose a challenge.²³ **Table 2**

Meanwhile, histological findings of cGVHD mirror the diverse clinical manifestations of the condition. Lichen planus-like lesions manifest as satellitosis and vacuolization of the epidermal basal layer, similar to aGVHD histology. Other lesions like lichen sclerosus-like, morphea-like, and fasciitis features may exhibit thickening, homogenization, and collagen compaction in the papillary dermis, reticular dermis, or fascial tissue, respectively.²³

In line with the NIH Consensus on Chronic Graft-versus-Host Disease, diagnosing mandates

Table 2. Histopathological staging of acute graft-versus-host disease

Grade	Histopathologic features
0	Normal epidermis
1	Focal or diffuse vacuolar alteration of the basal cell layer
2	Grade 1 plus dyskeratotic squamous cell in epidermis and/or hair follicle
3	Grade 2 plus subepidermal vesicle formation

Adapted from Lerner et al.²⁸

identifying clinical features or signs indicative of cGVHD. This identification should be supported by biopsy and laboratory or radiologic tests, all conducted within the same organ or another. It is crucial to eliminate potential alternative diagnoses during the diagnostic evaluation. **Table 3**

In the initial stages of the disease, the histopathological characteristics of cGVHD closely resemble those observed in aGVHD. These features include surface-level interface dermatitis lymphocyte infiltration arranged in a lichenoid pattern, with or without the presence of satellitosis. Additionally, a vacuolar change in the basilar layer is evident. In advanced sclerotic disease, dermal fibrosis emerges, accompanied by vacuolar interface alterations.^{21,28}

It's worth mentioning that although histopathology is the "gold standard" of diagnosis in skin diseases, the diagnosis of cutaneous GVHD requires further standardization due to its complex presentation.²⁹

Treatment

The management of GVHD requires a collaborative approach involving oncologists, hematologists, and primary care physicians. Before initiating any treatment strategy, it is crucial to assess the diagnosis of GVHD and determine the severity of the disease. It is essential to distinguish classic cGVHD from late aGVHD and overlap syndrome. In instances where the overlap syndrome exhibits predominant characteristics of aGVHD and late aGVHD, treatment should follow the protocol established for aGVHD.

Initially, patients should receive antihistamines, balanced nutrition, and the application of topical emollients for the skin, mucous membranes, and eyes.^{15,21}

Systemic steroid therapy

No other treatments have shown such efficacy as systemic steroids in patients with moderate to

Table 3. Differential diagnosis of skin lesions related to hematologic transplant

Skin lesion	Differential diagnosis
Acute graft-versus-host disease	
Exanthema	Drug reactions Viral exanthemas
Bullaes and desquamation	Stevens-Johnson syndrome Toxic epidermal necrolysis
Chronic graft-versus-host disease	
Lichen planus-like	Idiopathic lichen planus Psoriasis Cutaneous lupus erythematosus Drug-induced lichenoid reaction Pityriasis rosea Tinea corporis
Superficial sclerosis	Chronic radiation dermatitis Morphea Lichen sclerosis
Deep sclerosis/fasciitis-like	Systemic sclerosis Lipodermatosclerosis Eosinophilic fasciitis

Adapted from Canninga-van Dijk et al.⁴⁹

severe cases of aGVHD or cGVHD, establishing them as the first-line therapy in these cases.^{15,30}

For severe cases of aGVHD with a grade of 2 or higher, the primary approach involves systemic steroid treatment. Methylprednisolone or an equivalent, starting at 1 mg/kg/day for grade 2 and 2 mg/kg/day for grade 3-4 disease, is recommended as the initial treatment. Once the condition is under control, a rapid tapering of the steroid dosage is advised to minimize potential medication side effects. Reported cases indicate complete remission in 30-60% of patients.¹⁶

If the aGVHD is unresponsive to 3–14 days of steroid treatment, it is defined as steroid-refractory.³¹ The steroid-refractory aGVHD has a poor prognosis, and the central part of patients experience organ failure or infection.³²

In the management of moderate to severe cGVHD, standard treatment includes prednisone or prednisolone administered at 1 mg/kg/day for 2-4 weeks before initiating the tapering process.¹⁶

However, it is important to consider that the use of systemic steroids increases the risk of infections.³³ In addition, suppressing the immunologic response may increase the risk of leukemia relapse.¹⁴ Due to the adverse effects associated with long-term use of steroids, steroids-sparing agents and other therapies must be utilized.

Skin-targeted therapy

General measures

Patients with cutaneous GVHD typically experience dehydrated skin; thus, consistent lubrication plays a crucial role in preserving the skin barrier integrity, relieving itchiness and preventing skin cracking.^{34,35} Ointments and creams are recommended over lotions due to their longer-lasting hydration effects.³⁵

Exposure to sunlight induces a GVHD flare, in addition to the inherent risk of cutaneous malignancies in transplanted patients, making the use of high protection, wide-spectrum sunscreen, and appropriate clothing (long sleeves, broad-brimmed hats) essential.^{15,35}

Topical steroids

The initial treatment approach will consist of a topical steroid for locally restricted forms of grade 1 or 2 cutaneous aGVHD and for cGVHD, particularly in cases with ichthyotic, papulosquamous, lichen planus-like, and lichen sclerosus-like manifestations. They can also offer benefits for focal morphea-like and other forms of sclerotic cGVHD.^{13,36}

Topical steroids exert various effects on the skin, such as reducing inflammatory cells in the epidermis, suppressing dendritic cell responses, inhibiting the synthesis of pro-inflammatory factors, and limiting the production and cross-linking of collagen. In certain situations, intralesional steroids may be considered as well.³⁶

The selection of a topical steroid, vehicle, and prescribed regimen can vary significantly and depends on each patient's situation. These may be the anatomical region, the skin level affected (epidermis, dermis, subcutaneous), and the anticipated compliance of the patient. As a general guideline, for areas with thinner skin (such as the face, neck, axillae, and groin), it is advisable to use a low-potency topical steroid, such as hydrocortisone 2.5%, fluocinolone 0.01%, or triamcinolone 0.025%. The scalp, however, is an exception to this recommendation, where higher-potency steroids may be employed when necessary. Additionally, steroid solutions or oils can facilitate the application on the scalp.¹⁶

In the treatment of lichen sclerosis and sclerotic forms of cGVHD, considering higher potency grade 1 (such as clobetasol propionate 0.05%)

or grade 2 (like fluocinonide 0.05%) topical steroids as initial interventions are recommended, especially when dealing with active or progressing lesions. Typically, these topical steroids are applied twice daily. While ointments are more effective, many patients find creams more convenient. In such cases, a cream can be applied daily for practicality with clothing, and an ointment can be used at night for better occlusion. Applying topical steroids under occlusion using plastic wrap can enhance efficacy for focal sclerotic disease.²⁰

Caution is crucial, especially in prolonged or high-potency topical steroid application, particularly on large body surface areas or when used under occlusion, as this elevates the risk of local and potentially systemic side effects.¹⁵ Alternative agents, including other topical agents or systemic treatments, should be considered.³⁶

Immunoregulators

Tacrolimus. The use of topical tacrolimus ointment as a steroid-sparing agent is well-established. It reduces cytokine expression in the skin. Topical tacrolimus has also shown promise in enhancing the appearance and symptoms of sclerotic and non-sclerotic cutaneous GVHD lesions.³⁷

Reviewing the literature, three studies were found in which topical tacrolimus ointments were administered to 30 patients experiencing cutaneous cGVHD. The first of them, conducted by Choi and Nghiem, published a case series involving 18 patients with cGVHD treated with 0.1% topical tacrolimus ointment. Thirteen of these patients experienced an improvement in pruritus or erythema within “hours to days” of starting the treatment. However, all patients required additional therapies, such as higher doses of corticosteroids, PUVA, or extracorporeal phototherapy. As a result, the authors concluded that topical tacrolimus should be used as an adjunctive treatment.³⁸

Elad et al. reported similar results in a study where seven out of ten patients who received 0.03% - 0.1% tacrolimus ointment two to three times a day showed limited improvement in their skin condition. The evaluator observed improvements in the skin within one day of administering tacrolimus.³⁹

Olson et al. reported on a case study involving two individuals with erythematous cutaneous cGVHD who underwent treatment with tacrolimus 0.1% ointment and occlusive dressings twice daily. Both patients exhibited general improvement while receiving oral tacrolimus, systemic corticosteroids, and topical corticosteroids. Nonetheless, the authors observed substantial systemic absorption of tacrolimus, resulting in unpredictable serum levels. This ultimately led to the discontinuation of topical tacrolimus for both patients.⁴⁰

Phototherapy

Two segments of the UV spectrum are recognized as useful in treating cutaneous GVHD: UVA (320-400 nm) and UVB (280-230 nm).¹⁹ Specifically, the UV therapy incorporates the combination of psoralen with UVA (PUVA, wavelength 400-315 nm), UVA-1 (340-400 nm), broadband UVB (BBUVB, 315-280 nm), and narrowband UVB (nbUVB, 311 nm).⁴¹

The depth of skin absorption is determined by the wavelength of radiation, thus indicating that UVA is preferably for sclerodermatous lesions. At the same time, UVB is better for more superficial lesions as lichenoid changes.³⁵

The efficacy of this therapy has been demonstrated in both cutaneous acute and chronic GVHD. It is recommended for patients with extensive skin involvement or when the administration of systemic immunosuppression increases the risk of infections and major complications or potentially disrupts the graft-versus-tumor response.³⁵

Although this treatment may be helpful in decreasing corticosteroids and other immunoregulators, it has been linked to a higher risk of skin cancer, such as basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma.⁴² This is especially relevant in this population because of the immunosuppressive medications they use, which is in itself a risk factor for neoplasias.¹⁹

The optimal doses or frequency of this treatment have yet to be well established. Ballester-Sanchez et al. reported that the psoriasis treatment protocols can be used as a reference. The initial doses depend on the minimal phototoxic dose, eritematogenic dose, and the phototype. The treatment is then individualized according to the patient's response. According to these authors, compared to other diseases, patients with GVHD require smaller initial doses, a more gradual escalation of doses, and more session frequency; the resolution occurs around the 10th session, and the maximum response appears between the 15th and 30th sessions.⁴²

There is also the possibility of using psoralen for UVA phototherapy, but clinicians should be aware of its hepatic metabolism; caution should be taken in patients with hepatic GVHD.⁴³

Extracorporeal photopheresis

Extracorporeal photopheresis (ECP) is also a therapeutic option for the treatment of skin-predominant forms of aGVHD and functions as an alternative for patients with no response to the primary treatment options.^{13,14} ECP as a second-line treatment can induce a reaction in more than 80% of the patients and long-term survival in at least 50% in both aGVHD and cGVHD cases.⁴⁴ This immunomodulatory process involves separating plasma containing white blood cells, then treating them with 8-MOP and exposing them to UVA light irradiation. The treated blood is then returned to the patient.¹⁴ ECP causes lymphocyte apoptosis, leading to a decrease of

effector T cells, and stimulation of regulatory T cells, triggering the release of immunomodulatory cytokines and inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines.¹⁴

In cGVHD, using ECP can result in a significantly higher proportion of the subject achieving partial or complete response of skin manifestation.¹³ Also, this treatment emerges as a first-line treatment for people with steroid-resistant GVHD.¹⁴

Emerging treatments for cutaneous GVHD

Recent advancements in therapeutic approaches are emerging for cutaneous GVHD. Janus Kinases (JAK) pathways participate in signaling cytokines involved in the activation and proliferation of several immune cells.⁴⁵ The use of JAK inhibitors like ruxolitinib regulates the immune cells relevant for GVHD, such as dendritic cells, macrophages, and B and T cells. In addition to its systemic use as a JAK inhibitor, topical application of ruxolitinib suppresses IFN- γ signaling and T-cell infiltration into the skin.¹³ These qualities led to the approval of ruxolitinib for treating corticosteroid-refractory aGVHD in adults and children aged 12 years or older.⁴⁶ Recent data also indicates favorable responses in heavily pretreated patients with cGVHD.¹³ Since ruxolitinib impairs viral-specific T-cell response, it is important to maintain monitoring for viral reactivation.¹³

Regulatory T cells (Tregs) maintain immunological tolerance and moderate excessive immune responses.⁴⁷ Tregs induce cytotoxicity by perforin and granzyme secretion, inhibit functions of effector T cells through inhibitory cytokines release, and interfere with DC activation and antigen presentation. Due to their immunosuppressive properties, adoptive transfer of Tregs can be an approach to control GVHD.⁴⁷ Patients diagnosed with GVHD treated with Tregs showed improved symptoms and reduced systemic immunosuppression.¹³ Furthermore, instead of treating GVHD after it emerges, clinical trials

proved that adoptive transfer of T regs can prevent GVHD.

Mesenchymal stem cells (MSCs) are involved in activating and recruiting immune-tolerant regulatory T cells, suppressing pro-inflammatory immune cells, and secretion of immunosuppressive soluble factors.⁴⁸ MSCs can promote tissue healing by migrating to the sites of host tissue and suppressing alloreactive T-cells.¹³ Although these are promising approaches, further research is required to refine them. **Table 4**

CONCLUSIONS

Cutaneous GVHD remains a common and challenging complication of allogeneic bone marrow and hematopoietic cell transplantation (HCT). Both acute and chronic clinical manifestations are prevalent and substantially impact the quality of life for affected individuals. Managing cutaneous GVHD requires a multidisciplinary approach, focusing on individualized treatment strategies, regular monitoring, and addressing the evolving nature of the disease.

Table 4. Treatment modalities for cutaneous GVHD (continued on next page)

	Indication	Mechanism of action	Considerations
Systemic			
Systemic steroids	First-line therapy for severe cases of aGVHD and cGVHD	Reduce inflammatory cells and inhibit synthesis of pro-inflammatory factors	After the initial response, the steroid dosage should be tapered promptly to minimize side effects. Patients who do not respond to steroids have poorer outcomes, and alternative therapies must be considered
Topical			
Emollients and lubricants	Restores the skin barrier and mucous membranes	Decreases transepidermal water loss and provide hydration	Every patient should receive emollients
Sunscreen	Prevent GVHD flares and protect against UV exposure.	Mineral components that reflect UV rays, or chemical blockers that absorb them.	Should be accompanied by physical protection as appropriate clothing
Topical steroids	Initial treatment for localized forms of grade 1/2 aGVHD and specific cases of cGVHD	Reduces inflammatory cells and inhibits the synthesis of pro-inflammatory factors	The choice of steroid potency depends on the skin thickness. Topical steroids are not free from side effects and must be used with caution
Topical calcineurin inhibitors (e.g., tacrolimus)	Steroid-sparing agent	Reduces cytokine expression	Should be used as an adjunctive therapy, not as monotherapy
Phototherapy	Extensive skin involvement or refractory cases of aGVHD and cGVHD. Side effects of other therapies	Reduces inflammation and decreases skin sclerosis mediating depleting APCs in the skin	Treatment must be individualized. UVA is preferable for deeper lesions, while UVB is better for superficial lesions
Extracorporeal photopheresis	Alternative treatment for patients who do not respond to traditional treatment	Reduces inflammatory cells and cytokines after treating patient's plasma with 8-MOP and UVA	Treatment must be individualized

Table 4. Treatment modalities for cutaneous GVHD (continuation)

	Indication	Mechanism of action	Considerations
Emerging			
JAK inhibitor (e.g. ruxolitinib)	Refractory aGVHD and cGVHD	Blocks JAK pathways involved in cytokine activation and immune cells proliferation	Monitor viral reactivation
Tregs transference	Refractory aGVHD and cGVHD	Interferes with immune responses	Clinical trials suggest its use to prevent GVHD

Source: original work.

REFERENCES

- Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38 (3): 369-92. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70495-5
- Inamoto Y, Storer BE, Petersdorf EW, Nelson JL, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2013; 121 (25): 5098-103. doi: 10.1182/blood-2012-10-464198
- Vargas-Díez E, Fernández-Herrera J, Marin A, Cámara R, García-Díez A. Analysis of risk factors for acute cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Dermatol* 2003; 148 (6): 1129-34. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05336.x
- Cohen-Sors R, Arnault JP, Attencourt C, Charbonnier A, et al. Iatrogenic cutaneous graft versus host disease. *Dermatol Online J* 2020; 26 (11): 13030/qt16z1159
- Department of Clinical Haematology. <http://nssg.oxford-haematology.org.uk/bmt/gvhd/B-2-7c-diagnosis-and-management-cutaneous-gvhd.pdf> . 2017. Guidelines for diagnosis and management of cutaneous graft versus host disease Oxford university hospitals.
- Mawardi H, Hashmi SK, Elad S, Aljurf M, Treister N. Chronic graft-versus-host disease: Current management paradigm and future perspectives. *Oral Dis* 2019; 25 (4): 931-48. doi: 10.1111/odi.12936
- Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of graft-versus-host disease. *Dermatol Clin* 2019; 37 (4): 569-82. doi: 10.1016/j.det.2019.05.014
- Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (8): 1150-63. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.04.005
- Naymagon S, Naymagon L, Wong SY, Ko HM, et al. Acute graft-versus-host disease of the gut: considerations for the gastroenterologist. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14 (12): 711-26. doi: 10.1038/nrgastro.2017.126
- Hacisalihoglu UP, Sahin D. Incidence, histopathological features and differential diagnosis of cutaneous graft versus host disease in allogeneic bone marrow transplantation. *SiSli Etfal Hastan Tip Bul* 2021; 55 (1): 68-75. doi: 10.14744/SEMB.2019.86729
- Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease — biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med* 2017; 377 (22): 2167-79. DOI: 10.1056/NEJMra1609337
- Hong J, Fraebel J, Yang Y, Tkacyk E, et al. Understanding and treatment of cutaneous graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant* 2023; 58 (12): 1298-313. doi: org/10.1038/s41409-023-02109-x
- Link-Rachner CS, Sockel K, Schuetz C Established and emerging treatments of skin GvHD. *Front Immunol* 2022; 13.
- Berhan A, Damtie S, Almaw A, Legesse B, et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of graft versus host disease: Narrative review. *Immunotargets Ther* 2024; 13: 235-46. doi: 10.2147/ITT.S457366
- Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous graft-versus-host disease: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19 (1): 33-50. doi: 10.1007/s40257-017-0306-9
- Kavand S, Lehman JS, Hashmi S, Gibson LE, El-Azhary RA. Cutaneous manifestations of graft-versus-host disease: role of the dermatologist. *Int J Dermatol* 2017; 56 (2): 131-40. doi: 10.1111/ijd.13381
- Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (4): 515.e1-515.e18. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.960
- Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998; 134 (5). doi: 10.1001/arch-derm.134.5.602
- Garbutcheon-Singh KB, Fernández-Peñas P. Phototherapy for the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Australas J Dermatol* 2015; 56 (2): 93-9. doi: 10.1111/ajd.12191
- Kim YJ, Lee GH, Kwong BY, Martires KJ. Evidence-based, skin-directed treatments for cutaneous chronic graft-

- versus-host disease. *Cureus* 2019; 11 (12): e6462. doi: 10.7759/cureus.6462
21. Häusermann P, Walter RB, Halter J, Biedermann BC, et al. Cutaneous graft-versus-host disease: A guide for the dermatologist. *Dermatology* 2008; 216 (4): 287-304. doi: 10.1159/000113941
 22. Schaffer JV, McNiff JM, Seropian S, Cooper DL, Bologna JL. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft-versus-host disease: Expanding the sclerodermoid spectrum. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (4): 591-601. doi: 10.1016/j.jaad.2005.06.015
 23. Wu PA, Cowen EW. Cutaneous graft-versus-host disease – Clinical considerations and management. *Curr Probl Dermatol* 2012; 43: 101-15. doi: 10.1159/000335270
 24. Marks DH, Naftulin JS, Penzi LR, Manatis-Lornell A, et al. Histologic and clinical cross-sectional study of chronic hair loss in patients with cutaneous chronic graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81 (5): 1134-41. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.031
 25. Kohler S, Hendrickson MR, Chao NJ, Smoller BR. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol* 1997; 21 (9): 988-96. doi: 10.1097/00000478-199709000-00002
 26. Ji H, Feng S, Liu Y, Cao Y, Lou H, Li Z. Effect of GVHD on the gut and intestinal microflora. *Transpl Immunol* 2024; 82: 101977. doi: 10.1016/j.trim.2023.101977
 27. Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. Current status of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2007; 92 (4): 533-41. doi: 10.3324/haematol.10867
 28. Lerner KG, Kao GF, Storb R, Buckner CD, et al. Histopathology of graft-vs.-host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplant Proc* 1974; 6 (4): 367-71.
 29. Ziemer M, Häusermann P, Janin A, Massi D, et al. Histopathological diagnosis of graft-versus-host disease of the skin – an interobserver comparison. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2014; 28 (7): 915-24. doi: 10.1111/jdv.12215
 30. Pidala J, Onstad L, Martin PJ, Hamilton BK, et al. Initial therapy for chronic graft-versus-host disease: analysis of practice variation and failure-free survival. *Blood Adv* 2021; 5 (22): 4549-59. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005286
 31. Kadri N, Amu S, Iacobaeus E, Boberg E, Le Blanc K. Current perspectives on mesenchymal stromal cell therapy for graft versus host disease. *Cell Mol Immunol* 2023; 20 (6): 613-25. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01022-z>
 32. Rashidi A, DeFor TE, Holtan SG, Blazar BR, et al. Outcomes and predictors of response in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25 (11): 2297-302. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.017
 33. Hill GR, Koyama M. Cytokines and costimulation in acute graft-versus-host disease. *Blood* 2020; 136 (4): 418-28. doi: 10.1182/blood.2019000952
 34. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers MED, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (7): 1167-87. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.03.024
 35. Marks C, Stadler M, Häusermann P, Wolff D, et al. German-Austrian-Swiss Consensus Conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): guidance for supportive therapy of chronic cutaneous and musculoskeletal GVHD. *Br J Dermatol* 2011; 165 (1): 18-29. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10360.x
 36. Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NFAT family: Regulation and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15 (1): 707-47. doi: 10.1146/annurev.immunol.15.1.707
 37. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-vs-host disease. *Arch Dermatol* 2001; 137 (9). doi:10.1001/archderm.137.9.1202
 38. Elad S, Or R, Resnick I, Shapira MY. Topical tacrolimus? A novel treatment alternative for cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Transplant Int* 2003; 16 (9): 665-70. doi: 10.1007/s00147-003-0594-2
 39. Olson KA, West K, McCarthy PL. Toxic tacrolimus levels after application of topical tacrolimus and use of occlusive dressings in two bone marrow transplant recipients with cutaneous graft-versus-host disease. *Pharmacotherapy* 2014;34 (6). doi: 10.1002/phar.1418
 40. Vaidya TS, Menzer C, Ponce DM, Markova A. Inpatient management of mucocutaneous GVHD. *Curr Dermatol Rep* 2019; 8 (4): 258-78. doi: 10.1007/s13671-019-00280-3
 41. Ballester-Sánchez R, Navarro-Mira MÁ, de Unamuno-Bustos B, Pujol-Marco C, et al. Análisis retrospectivo del papel de la fototerapia en la enfermedad injerto contra huésped crónica cutánea. Revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106 (8): 651-7. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.04.009>
 42. Baumrin E, Loren AW, Falk SJ, Mays JW, Cowen EW. Chronic graft-versus-host disease. Part II: Disease activity grading and therapeutic management. *J Am Acad Dermatol* 2024; 90 (1): 19-36. doi: 10.1016/j.jaad.2022.12.023
 43. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15 (6): 825-8.
 44. Malagola M, Cancelli V, Skert C, Leali PF, et al. Extracorporeal photopheresis for treatment of acute and chronic graft versus host disease. *Transplantation* 2016; 100 (12): e147-55. doi: 10.1097/TP.0000000000001466
 45. Assal A, Mapara MY. Janus kinase inhibitors and cell therapy. *Front Immunol* 2021; 12.
 46. Mohty M, Holler E, Jagasia M, Jenq R, et al. Refractory acute graft-versus-host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. *Blood* 2020; 136 (17): 1903-6. doi: 10.1182/blood.2020007336

47. Guo W Wen, Su X Hua, Wang M Yang, Han M Zhe, et al. Regulatory T cells in GVHD therapy. *Front Immunol* 2021; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.697854
48. Inamoto Y, Zeiser R, Chan GCF. Novel treatment for graft-versus-host disease. *Blood Cell Ther* 2021; 4 (4). doi: 10.31547/bct-2021-022
49. Canninga-van Dijk MR, Sanders CJ, Verdonck LF, Fijnheer R, van den Tweel JG. Differential diagnosis of skin lesions after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology* 2003; 42 (4): 313-30. doi:10.1046/j.1365-2559.2003.01591.x

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.4

Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B primario cutáneo tipo pierna

Cutaneous or leg-type diffuse large B-cell lymphoma.

Lena Grissel Simental Legarda,¹ Rafael Silva Flores,² Gustavo Armando Gómez Meléndez,³ Fernando Pérez Jacobo⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El linfoma difuso de células grandes B tipo pierna pertenece a un grupo de linfomas no Hodgkin que afectan la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea al diagnóstico; representa el 4% de todos los casos de linfomas cutáneos.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 70 años con una tumoración única en el miembro pélvico derecho, que recibió tratamiento con quimioterapia y radioterapia.

CONCLUSIONES: El linfoma difuso de células grandes B tipo pierna se considera un linfoma agresivo, con supervivencia a 5 años menor al 60%. El tratamiento se basa en quimioterapia sistémica con o sin radioterapia y el pronóstico es peor en comparación con el de otros linfomas cutáneos.

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin; linfoma difuso de células grandes B; pronóstico.

Abstract

BACKGROUND: Diffuse large B cell lymphoma leg type belongs to a group of non-Hodgkin lymphomas that involve skin without evidence of extracutaneous disease at diagnosis; it represents 4% of all cases of cutaneous lymphomas.

CLINICAL CASE: A 70-year-old female patient with a single tumor in the right pelvic limb which received treatment with chemotherapy and radiotherapy.

CONCLUSIONS: Diffuse large B cell lymphoma leg type is considered an aggressive lymphoma, with a reported 5-year survival lesser than 60%. Treatment is based on systemic chemotherapy with or without radiotherapy, and the prognosis is worse compared to that of other cutaneous lymphomas.

KEYWORDS: Non-Hodgkin lymphoma; Diffuse large B cell lymphoma; primary lymphoma; prognosis.

¹ Departamento de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Ciudad de México.

² Departamento de Patología.

³ Departamento de Dermatología.

⁴ Departamento de Hematología. Hospital Central Norte Pemex, Ciudad de México.

Recibido: 16 de julio 2024

Aceptado: 8 de enero 2025

Correspondencia

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

Este artículo debe citarse como:

Simental-Legarda LG, Silva-Flores R, Gómez-Meléndez GA, Pérez-Jacobo F. Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B primario cutáneo tipo pierna. Hematol Méx 2025; 1: 1-7.

ANTECEDENTES

Los linfomas de células B primarios cutáneos representan un grupo de linfomas con afectación de la piel sin evidencia de enfermedad en ninguna otra región anatómica al diagnóstico.¹ Constituyen el 25% de todos los casos de linfomas primarios cutáneos y se clasifican en tres subgrupos principales de acuerdo con la clasificación de 2018 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)-Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC): linfoma cutáneo primario de zona marginal, linfoma cutáneo primario de centro folicular y linfoma de células grandes B tipo pierna.^{2,3}

El linfoma difuso de células grandes B tipo pierna es un tipo de linfoma raro y agresivo. Representa el 4% de todos los casos de linfoma cutáneo y, por lo general, afecta a mujeres mayores (séptima década de la vida) con una relación 2:1 entre mujeres y hombres.⁴

Los primeros reportes de esta enfermedad se remontan a 1987; se reconoció como una afectación única con afectación exclusiva de la pierna y pronóstico intermedio una década después.⁵

Sin embargo, el concepto actual del linfoma difuso de células grandes B tipo pierna lo establecieron en 2005 la OMS y la EORTC con base en las características clínicas, la morfología de las células B y su repercusión en la supervivencia.⁶

Se caracteriza por lesiones eritemato-cianóticas, nódulos o placas de crecimiento rápido, localizadas en una o ambas piernas. Entre el 15 y 20% de los pacientes pueden manifestar lesiones en sitios diferentes a los miembros pélvicos. Los pacientes pueden o no padecer síntomas B, y la enfermedad tiende a extenderse de forma extracutánea.⁷

Diagnóstico

Para el diagnóstico se requiere una biopsia incisional o en sacabocados de piel con análisis histológico e inmunohistológico, además de descartar enfermedad sistémica asociada.⁸

En términos microscópicos, se encuentran infiltrados difusos dérmicos compuestos por centroblastos e inmunoblastos, con células T reactivas relativamente escasas y confinadas a áreas perivasculares. Muestra un fenotipo con alta expresión de BCL2, IRF4/MUM1, BCL6 (en 60%), FOXP1, MYC e IgM citoplásmica, con coexpresión de IgD en el 50% de los casos. CD10 habitualmente es negativo.^{7,8}

Su expresión genética es similar a la observada en el linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B de tipo células B activadas, con mutaciones en CD79B, CARD11, BLIMP1 y MYD88 reportadas en un 70-75% de los casos. Éstas se asocian con una activación constitutiva de la vía del factor nuclear kappa B (NF-κB), que promueve la supervivencia y proliferación celular.^{9,10}

Dentro del estudio y estadiaje inicial se recomienda practicar tomografía por emisión de positrones (PET-CT) de cuerpo completo con 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) y biopsia de médula ósea porque los ganglios linfáticos regionales y la médula ósea son los sitios más comunes de infiltración extracutánea.^{11,12}

El linfoma difuso de células grandes B tipo pierna, en general, se asocia con una supervivencia específica para la enfermedad a cinco años de aproximadamente el 50%.^{3,6} La coexpresión de BCL-2 y c-MYC, expresión de FOXP1, pérdida de CDKN2A (cromosoma 9p21), mutación somática de MYD88^{L265P}, así como lesiones en múltiples sitios, se han asociado con supervivencias global y específica de la enfermedad inferiores.⁷

La evidencia de tratamiento en esta enfermedad en nuestra población es limitada y se basa en radioterapia exclusivamente o quimioterapia acompañada en ocasiones de radioterapia. En México no existen reportes epidemiológicos de este tipo de linfomas.

Se comunica un caso de linfoma difuso de células grandes B tipo pierna que recibió tratamiento sistémico con quimioterapia y radioterapia, así como su respuesta clínica posterior.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 70 años, con antecedentes de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, obesidad grado I e hipotiroidismo. Inició su padecimiento actual 12 meses antes del diagnóstico, con la aparición de una lesión cutánea eritematoviolácea elevada de 11 x 8 cm, localizada en la región lateral superior del glúteo derecho (**Figura 1A**). La lesión era dolorosa y mostró un crecimiento acelerado en seis meses posterior a la administración de fármaco por vía intramuscular. No había otros síntomas ni alteraciones a la exploración física.

El estudio de la biopsia incisional de la lesión evidenció una neoplasia con afectación de la totalidad de la dermis, con ausencia de epidermotropismo y constituida por células medianas y grandes con núcleos hendidos, cromatina granular y nucléolos evidentes (**Figura 1B**). La inmunohistoquímica reportó CD20 positivo difuso e intenso (**Figura 1C**), BCL-2 positivo difuso (**Figura 1D**), BCL-6 positivo, MUM-1 positivo, Ki-67 positivo en el 30%; CD10 negativo. No se estudió C-MYC.

La tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con 18-FDG de cuerpo completo mostró una lesión sólida con densidad de tejidos blandos en la región glútea derecha de aproximadamente 76 x 36 x 85 mm en longitudinal, anteroposterior y transversal, respectivamente con SUVmax de 6.7, así como hipercaptación en el tejido celular

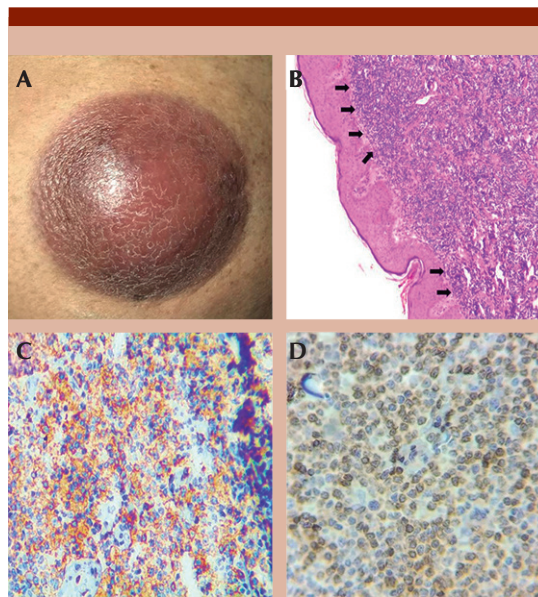


Figura 1. Características macroscópicas y microscópicas de la lesión. **A.** Aspecto macroscópico, lesión glútea derecha. **B.** Biopsia cutánea que muestra infiltración de la dermis por células neoplásicas (flechas negras; tinción hematoxilina-eosina, aumento 10X). **C.** Inmunohistoquímica que muestra CD20 positivo (aumento 40X). **D.** Inmunohistoquímica que muestra BCL-2 positivo difuso en las células neoplásicas (aumento 40X).

subcutáneo de la región interglútea, con SUVmax de 4.2 (**Figura 2A y B**). De acuerdo con lo anterior, se concluyó el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B tipo pierna (estadio clínico I-Ae, R-IPI de un punto).

Se inició tratamiento con esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) por seis ciclos en total. Al término de los ciclos de quimioterapia se encontró alivio de la lesión, con hiperpigmentación cutánea residual. La paciente fue sometida a radioterapia dirigida al glúteo derecho como consolidación con una dosis total de 30 Gy en 15 sesiones.

El PET-CT con 18-FDG, al término del tratamiento, se reportó como Deauville 3, por engrosamiento subcutáneo en la región glútea sin lesión tumoral de 33 x 21 mm, con SUVmax de 2.4 (fondo mediastinal 2.1; fondo hepático de 2.4). **Figura 2C y D**

Una nueva biopsia del sitio de engrosamiento reportó únicamente fibrosis e inflamación crónica, por lo que se consideró en respuesta completa. La paciente se ha mantenido en vigilancia clínica durante los últimos 12 meses, sin evidencia clínica de recaída de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El linfoma difuso de células grandes B tipo pierna es una afección poco frecuente, por lo que no están disponibles ensayos clínicos controlados con evidencia que establezca una estrategia terapéutica óptima y la mayor parte de las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y reportes de experiencia institucional.

Este tipo de linfoma representa un reto terapéutico y su tratamiento generalmente se basa en quimioterapia con o sin radioterapia, de acuerdo

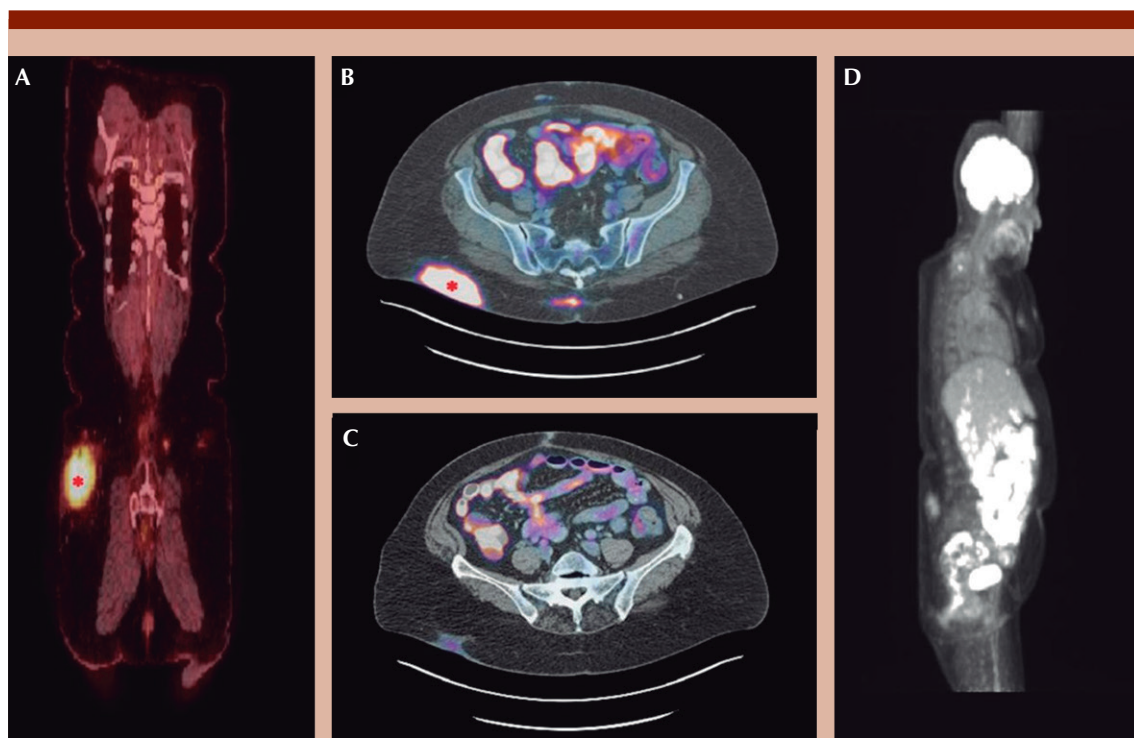


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones CT durante el transcurso de la enfermedad. **A y B.** Planos coronal y transversal de estudio al diagnóstico que muestran lesión con hipercaptación (*) en la región glútea derecha. **C y D.** Planos transversal y sagital de estudio posterior a la quimioterapia, con engrosamiento subcutáneo y aumento de la captación, en escala de Deauville 3 (equipo Biograph Vision 600/LSO, 8 anillos/CT de 64 detectores, previa administración de 177.6 MBq de 18F-FDG).

con recomendaciones de grupos internacionales como el EORTC y la ESMO (*European Society for Medical Oncology*) porque la historia natural de la enfermedad se asemeja a la de su contraparte sistémica.¹²

Aunque la bibliografía respecto del tratamiento de esta enfermedad es limitada, la administración de esquemas de tratamiento, como R-CHOP en primera línea, se ha asociado con tasas de supervivencia libre de enfermedad similares a lo reportado en pacientes con linfoma de células grandes B de riesgo alto.⁵

En un estudio retrospectivo que analizó el tratamiento y desenlaces en 136 pacientes con linfomas primarios cutáneos, 25 casos (18%) correspondieron a linfoma difuso de células grandes B tipo pierna. De estos 25, 13 recibieron quimioterapia (10 esquemas tipo CHOP, 6 con rituximab) seguida de radioterapia, 6 solo quimioterapia, 5 solo radioterapia y 1 paciente recibió tratamiento quirúrgico. La supervivencia libre de enfermedad a cinco años para todos los pacientes fue del 61%; al analizar los diferentes grupos, en los pacientes que recibieron rituximab ésta fue del 100% en comparación con el 67% de quienes no recibieron rituximab ($p = 0.13$).¹³

Otros estudios con mayor cantidad de pacientes también han demostrado poblaciones heterogéneas con respecto a características clínicas (edad, estadio, comorbilidades) y al tratamiento administrado, lo que modifica los desenlaces reportados.

En un estudio retrospectivo multicéntrico del Grupo Francés de Estudio en Linfomas Cutáneos que incluyó 60 pacientes con linfoma difuso de células grandes B tipo pierna 23 recibieron únicamente radioterapia y 22 casos esquemas de quimioterapia con antracíclicos (como CHOP) con o sin rituximab. La supervivencia global reportada a dos años fue superior en los pacientes que recibieron quimioterapia y rituximab en

comparación con las otras modalidades de tratamiento (81 vs 59%); sin embargo, no alcanzó significación estadística.²

De manera similar, en otro análisis retrospectivo de 58 pacientes clasificados como linfoma difuso de células grandes B tipo pierna de acuerdo con los criterios de la OMS y la EORTC, 32 casos fueron tratados únicamente con radioterapia y 12 con quimioterapia con o sin radioterapia, con una supervivencia global a cinco años del 37%.¹²

En las tres series mencionadas, las tasas de evolución extracutánea (ganglionar, al sistema nervioso central, a la médula ósea, pulmonar, entre otras) se encontraron entre el 29 y el 46%.

Lo anterior muestra que el tratamiento local no es adecuado para este grupo de pacientes, lo que favorece la indicación de inmunoquimioterapia sistémica con o sin radioterapia como una mejor estrategia terapéutica. En pacientes no aptos al tratamiento sistémico, la radioterapia local o rituximab como monoterapia puede considerarse el tratamiento inicial.¹³

El tratamiento de la enfermedad resistente o en recaída continúa siendo un desafío. Entre las opciones de tratamiento para este grupo de pacientes están los inmunomoduladores, como la lenalidomida e inhibidores de cinasa de tirosina de Bruton, como el ibrutinib.¹⁴

En un ensayo fase II con una cantidad limitada de participantes ($n = 19$), la tasa de respuesta a 6 meses fue del 26% con la administración de lenalidomida como monoterapia en pacientes con enfermedad resistente. La tasa de respuesta fue mejor en sujetos con mutación MYD88^{L265P}.^{7,14,15}

Respecto de ibrutinib, se han reportado respuestas a este fármaco al administrarse como monoterapia en pacientes con mutación MYD88; sin embargo, éstas han sido de corta duración (4 a 40 semanas).¹⁵

Por la alta expresión de BCL2, la administración de venetoclax (inhibidor selectivo de BCL-2) para el tratamiento del linfoma de células grandes B se ha explorado en diferentes ensayos clínicos. En general, ha demostrado escasas tasas de respuesta como monoterapia (~ 20%, incluidos casos con “alta expresión” de BCL2), con resultados prometedores en combinación con inmunquimioterapia en ensayos clínicos en pacientes dobles expresores (MYC y BCL2 o BCL6).^{16,17} A pesar de lo anterior, su eficacia en linfoma de células grandes B tipo pierna aún no se ha evaluado.

Otras moléculas, como dacetuzumab (un anticuerpo monoclonal anti-CD40), tafasitamab (anticuerpo humanizado anti-CD19), anticuerpos biespecíficos, como mosunetuzumab y epcoritamab y células CAR-T requieren mayor estudio en este escenario y podrían representar una opción terapéutica en el futuro.^{17,18}

Por último, la administración de inhibidores de la vía de muerte celular programada 1 (PD-1) se ha sugerido en los últimos años como una opción potencialmente eficaz, con base en un par de series de casos en las que se ha reportado sobreexpresión del ligando de PD-1 y PD-2 en células tumorales de, incluso, el 50% de los casos, así como en células del microambiente tumoral.¹⁹ En un estudio retrospectivo de 28 casos con linfoma de células grandes B tipo pierna, 5 pacientes con enfermedad resistente o en recaída recibieron inhibidores de PD-1 (pembrolizumab principalmente) con respuestas durables en tres de los cinco casos.²⁰

Respecto del caso descrito en esta comunicación, con enfermedad confinada a un solo sitio, el tratamiento es similar al de un linfoma de células grandes B sistémico de estadio limitado, con R-CHOP y radioterapia al sitio afectado. En el estudio retrospectivo mencionado que incluyó 58 pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes B tipo pierna, la supervivencia

global a 5 años para los pacientes con un tumor solitario fue del 70%, comparado con 27 y 0% de quienes manifestaron enfermedad localizada o multifocal, respectivamente. En pacientes con enfermedad localizada (como la paciente del caso), el sexo y la expresión de BCL2, MUM-1 y FOXP1 no tuvieron significación pronóstica.¹¹

CONCLUSIONES

El linfoma de células grandes B tipo pierna es una enfermedad poco frecuente y con un pronóstico inferior al compararse con otros tipos de linfomas primarios cutáneos. Debido a su baja incidencia, las recomendaciones actuales para su tratamiento provienen de datos limitados obtenidos a través de estudios retrospectivos. Este caso destaca la relevancia del diagnóstico clínico e histopatológico temprano, el estadiaje y la identificación de factores asociados con un pronóstico desfavorable, con el objetivo de personalizar el tratamiento y mejorar el desenlace de la enfermedad. De acuerdo con la evidencia disponible, así como con lo mostrado en este caso, la mejor estrategia terapéutica inicial es la inmunquimioterapia, con o sin radioterapia, de acuerdo con la extensión de la enfermedad. En pacientes con enfermedad resistente o en recaída, y de no contar con ensayos clínicos disponibles, la administración de terapias blanco, inmunomoduladores o inhibidores de PD-1 podría considerarse una alternativa.

REFERENCIAS

1. Kabashima K. Immunology of the skin: Basic and clinical sciences in skin immune responses [Internet]. Springer; 2016.
2. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007; 143 (9): 1144-50. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.143.9.1144>
3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; 133 (16): 1703-14. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268>

4. Cerroni L. Past, present and future of cutaneous lymphomas. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34 (1): 3-14. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2016.11.001>
5. Hristov AC. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136 (8): 876-81. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2012-0195-RA>
6. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105 (10): 3768-3785. <http://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3502>
7. Vitiello P, Sica A, Ronchi A, Caccavale S, et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas: An update. *Front Oncol* 2020; 10: 651. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00651>
8. Hope CB, Pincus LB. Primary cutaneous B-cell lymphomas. *Clin Lab Med* 2017; 37 (3): 547-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2017.05.009>
9. Koens L, Zoutman WH, Ngarmmlertsirichai P, Przybylski GK, et al. Nuclear factor-κB pathway-activating gene aberrancies in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol* 2014; 134 (1): 290-2. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.265>
10. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Andrique L, Cappellen D, et al. Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2014; 27 (3): 402-11. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2013.156>
11. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, et al. Re-classification of 300 primary cutaneous B-cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 2007; 25 (12): 1581-7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6396>
12. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112 (5): 1600-9. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-04-1528501>
13. Hamilton SN, Wai ES, Tan K, Alexander C, et al. Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87 (4): 719-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.019>
14. Gupta E, Accurso J, Sluzevich J, Menke DM, Tun HW. Excellent outcome of immunomodulation or Bruton's tyrosine kinase inhibition in highly refractory primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Rare Tumors* 2015; 7 (4): 6067. <http://dx.doi.org/10.4081/rt.2015.6067>
15. Johannes B, Stephanie E, Anca S, Stefan S, et al. Ibrutinib can induce complete remissions and sustained responses in refractory cutaneous or leg-type diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 4237. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117032>
16. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (4): 269-77. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.01580>
17. Khan N, Kahl B. Targeting BCL-2 in hematologic malignancies. *Target Oncol* 2018; 13 (3): 257-67. <http://dx.doi.org/10.1007/s11523-018-0560-7>
18. Advani R, Forero-Torres A, Furman RR, Rosenblatt JD, et al. Phase I study of the humanized anti-CD40 monoclonal antibody dacetuzumab in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (26): 4371-7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3017>
19. Zhou XA, Louissaint A Jr, Wenzel A, Yang J, et al. Genomic analyses identify recurrent alterations in immune evasion genes in diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol* 2018; 138 (11): 2365-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2018.04.038>
20. Kraft RM, Ansell SM, Villasboas JC, Bennani NN, et al. Outcomes in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Hematol Oncol* 2021; 39 (5): 658-63. <http://dx.doi.org/10.1002/hon.2919>

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.28

Eficacia del régimen CALGB 10403 en la enfermedad residual medible posinducción. Experiencia de un centro de América Latina

Efficacy of the CALGB 10403 regimen on medicinal residual postinduction. Experience of a Latin American center.

Mónica Tejeda Romero, Mayra Lizbeth Mayo

Estimado editor:

Nos gustaría compartir los resultados de un estudio observacional retrospectivo, realizado en el Hospital Juárez de México, que evaluó la respuesta al tratamiento con el esquema CALGB 10403 en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda entre marzo de 2021 y julio de 2023.¹ Este estudio tiene particular relevancia debido a la necesidad de adaptar esquemas pediátricos para pacientes adultos jóvenes, dada la escasez de opciones efectivas y seguras en esta población en nuestro país.²

La cohorte incluyó a 30 pacientes, con media de edad de 25 años, siendo representativa de la población de América Latina, en la que la mayoría corresponde al grupo denominado (AYA). La distribución por sexo fue equitativa y, al diagnóstico, los pacientes tenían índice de masa corporal medio de 26.05 kg/m², lo que indica un estado de sobrepeso moderado.

En términos de características clínicas, el 93.3% de los pacientes tenían leucemia linfoblástica aguda de estirpe B, lo que coincide con la bibliografía internacional. Entre las herramientas para la estratificación,

Servicio de Hematología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: 25 de septiembre 2024

Aceptado: 2 de enero 2025

Correspondencia

Mónica Tejeda Romero
trmonica@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Tejeda-Romero M, Mayo ML. Eficacia del régimen CALGB 10403 en la enfermedad residual medible posinducción. Experiencia de un centro de América Latina. Hematol Méx 2025; 1: 1-3.

según la clasificación Franco-Américo-británica, el 73.3% de los casos correspondían a la variante L2, mientras que el 26.7% tenía un riesgo citogenético alto y el 53.3% tenía un cariotipo normal al diagnóstico, lo que es consistente con la distribución observada en otras series de pacientes.

Uno de los objetivos clave del estudio fue evaluar la respuesta al esquema CALGB 10403 al final de la fase de inducción. En esta fase, se observó que el 46.7% de los pacientes alcanzaron remisión completa, mientras que el 30% logró una recuperación hematológica parcial y el 10% una recuperación incompleta. **Figura 1**

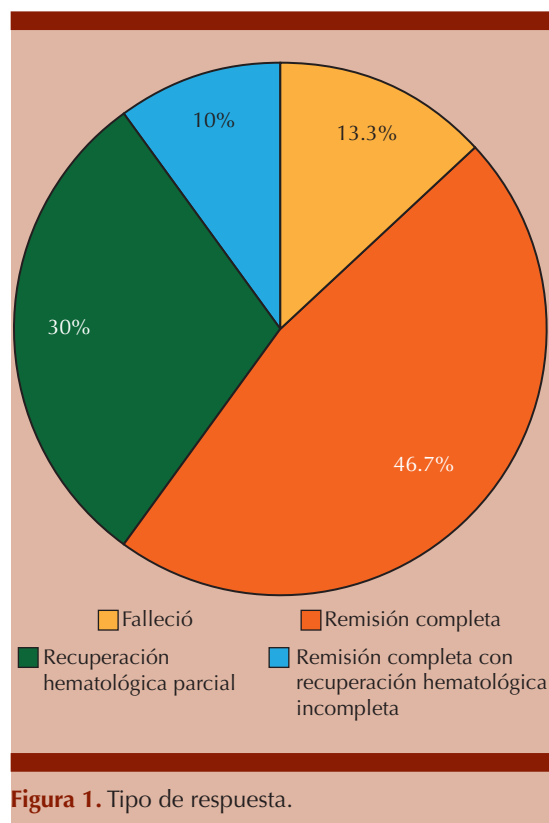
Desafortunadamente, el 13.3% de los pacientes fallecieron antes de la evaluación final. El 76.7% de los pacientes mostraron enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción, con mediana del 0.11%, mientras que el 10% de

los pacientes alcanzaron enfermedad mínima residual negativa.

Este último dato es particularmente relevante porque la enfermedad mínima residual es uno de los factores de pronóstico más importantes en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. En nuestro estudio, la alta tasa de enfermedad mínima residual positiva sugiere que, si bien el esquema CALGB 10403 es viable y relativamente eficaz, aún existen desafíos en términos de erradicar completamente la enfermedad en esta población. La mayoría de los pacientes con enfermedad mínima residual positiva tenían un riesgo citogenético estándar, lo que no explica completamente el alto porcentaje de enfermedad mínima residual positiva. Esto sugiere que podrían influir otros factores, como la biología de la enfermedad o el apego al tratamiento, por lo que merecen mayor investigación.

En cuanto a la supervivencia, en nuestro estudio, aunque el seguimiento fue más corto (dos años), la tasa de supervivencia fue del 73.3%, lo que sugiere que el esquema CALGB 10403 puede ofrecer una alternativa válida en nuestra población, comparable con otros tratamientos de referencia. Sin embargo, la mortalidad observada en nuestro estudio (26.7%) sigue siendo alta en comparación con lo reportado en otras series internacionales y nacionales, lo que indica la necesidad de continuar optimizando las estrategias terapéuticas para esta población.³ Al analizar factores como la edad o el sexo, no se identificó una asociación significativa con la positividad de la enfermedad mínima residual, pero factores como el sobrepeso pueden influir en la respuesta. Éste es un punto que merece mayor atención en futuras investigaciones.⁴

En conclusión, este estudio proporciona evidencia de que el esquema CALGB 10403 es una opción viable y segura para el tratamiento



de pacientes adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda en nuestro entorno. Aunque la tasa de remisión completa fue aceptable, la alta prevalencia de enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción sugiere la necesidad de estrategias adicionales para mejorar la respuesta en esta población. Además, los hallazgos en torno al riesgo citogenético y la correlación entre el sexo y la respuesta al tratamiento subrayan la importancia de seguir investigando factores de pronóstico que puedan influir en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

Agradecemos la oportunidad de compartir estos hallazgos que esperamos contribuyan a mejorar el tratamiento y pronóstico de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en México.

REFERENCIAS

1. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood* 2019; 133 (14): 1548-59. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-881961>
2. Rangel-Patiño J, Lee-Tsai YL, Urbalejo-Ceniceros VI, Luna-Perez MEM, et al. A modified CALGB 10403 in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in Central America. *Blood Adv* 2023; 7 (18): 5202-9. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2023009754>
3. Crespo-Solis E, Espinosa-Bautista K, Alvarado-Ibarra M, Rozen-Fuller E, et al. Survival analysis of adult patients with ALL in Mexico City: first report from the Acute Leukemia Workgroup (ALWG) (GTLA). *Cancer Med* 2018; 7 (6): 2423-33. <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.1513>
4. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3 (7): e170580. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0580>

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.9

El Hospital Juárez de México: un centro de excelencia en Hematología

Hospital Juarez de Mexico: A center of excellence in Hematology.

Andrea Milán Salvatierra

“Ser hematólogo juarista implica el más alto compromiso de amor al prójimo, trabajando con excelencia, dedicación y empatía para garantizar el bienestar de nuestros pacientes, superando con valentía los desafíos cotidianos”

Residente de tercer año, Hospital Juárez de México

Ubicado en la avenida Instituto Politécnico Nacional 5160, en la colonia Magdalena de las Salinas, alcaldía Gustavo A Madero, Ciudad de México, el Hospital Juárez de México es una institución médica de referencia nacional. Con una rica historia que se remonta al siglo XIX, este hospital ha evolucionado hasta convertirse en un centro de alta especialidad reconocido por su compromiso con la excelencia médica y académica. Acreditado por la Secretaría de Salud y el Fondo de Salud para el Bienestar (FONSABI), el hospital garantiza acceso a tratamientos de alta complejidad para los pacientes que más lo necesitan.

El servicio de Hematología, uno de los pilares del hospital, se distingue por atender una amplia gama de enfermedades hematológicas. Entre éstas se encuentran enfermedades malignas, como leucemias, linfomas, mieloma múltiple y neoplasias mielodisplásicas; enfermedades benignas, como anemias y trastornos de la coagulación, así como otras enfermedades hematológicas no oncológicas. Este enfoque integral se logra gracias a la combinación de tecnología avanzada, un equipo multidisciplinario y un compromiso constante con la calidad en la atención médica.

Departamento de Hematología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: 12 de agosto 2024

Aceptado: 4 de enero 2025

Correspondencia

Andrea Milán Salvatierra
doc.milandrea@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Milán-Salvatierra A. El Hospital Juárez de México: un centro de excelencia en Hematología. Hematol Méx 2025; 1: 1-3.



Logotipo del Hospital Juárez de México.

La incorporación de la unidad de trasplantes de médula ósea ha representado un hito en el desarrollo del hospital. Este avance ha mejorado significativamente los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades hematológicas complejas, consolidando al Hospital Juárez de México como un referente en este campo.

Desde 2015, el hospital ofrece un programa de especialización en Hematología que se fortalece cada año. Con cuatro plazas nacionales y una

para médicos extranjeros, este programa proporciona una formación integral en el tratamiento de enfermedades hematológicas complejas, incluidos los trasplantes de médula ósea. Además, los residentes tienen la oportunidad de realizar rotaciones en reconocidos centros nacionales e internacionales, enriqueciendo su formación académica y práctica. El programa de especialización en Hematología también destaca por su robusto enfoque en investigación. Los médicos residentes tienen la oportunidad de desarrollar proyectos clínicos, así como participar en proyectos de medicina básica dentro del laboratorio. Este enfoque en medicina traslacional permite integrar los avances científicos directamente a la práctica clínica, beneficiando tanto a los pacientes como al desarrollo académico. Al ser un programa acreditado por el Programa Único de Especialidades Médicas (PUEM), los residentes cuentan con diversas opciones de titulación, que incluyen la titulación oportuna, la graduación mediante artículo científico y la posibilidad de obtener mención honorífica, reconociendo la excelencia académica y científica de sus egresados.

Descripción de la especialidad:



Miembros del Departamento de Hematología del Hospital Juárez de México; al centro, el Dr. Jorge Cruz Rico, jefe de servicio y profesor titular del programa universitario.

Duración	3 años Se aceptan residentes de Medicina Interna con especialidad completa o con el mínimo de 1 año de Medicina Interna
Cantidad de plazas	Nacionales: 4 Extranjeros: 1
Profesor titular	Dr. Jorge Cruz Rico
Profesores asociados	7 internos, 4 externos
Aval universitario	Programa Único de Especialización Médica (PUEM), Universidad Nacional Autónoma de México
Método de titulación	Tesis o artículo científico con opción a titulación oportuna
Rotaciones internas	Banco de sangre, Hematología pediátrica, Trasplante de células troncales hematopoyéticas, Anatomía patológica, Morfología, Biología molecular, Genética
Rotaciones externas	Clínica de Hemostasia y trombosis, Banco de sangre, Trasplante de células troncales hematopoyéticas, Anatomía patológica, posibilidad de rotaciones externas al extranjero en el tercer año.
Cantidad de adscritos	5
Evaluación	Examen universitario anual (PUEM) Examen interno semestral, evaluaciones mensuales por rotación
Fortaleza	Centro de referencia nacional que atiende todas las enfermedades oncohematológicas, laboratorio de hematología y biología molecular interno, unidad de trasplante de células troncales interno, cuarto de descanso de residentes compartido con residentes de otras especialidades
Fechas de entrevista	Primera ronda: octubre; segunda ronda: enero
Contacto	hematohjm@gmail.com

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.27

In memoriam del Doctor Rafael Antonio Marín López

In memoriam of Doctor Rafael Antonio Marín López.

Roberto Ruiz Arenas

“Saber partir el pan y repartirlo, el pan de una verdad común a todos. La vida sencilla”

OCTAVIO PAZ

Es un gran honor redactar estas líneas para rendir homenaje póstumo al maestro y querido amigo, el Sr. Dr. Rafael Antonio Marín López.

Por el afecto y la amistad que me unen a Toño –como cariñosamente lo llamábamos quienes tuvimos el privilegio de su amistad–, su familia me ha otorgado la distinción de redactar estas líneas. Como uno de sus muchos alumnos durante su larga trayectoria profesional, considero este homenaje una oportunidad para expresar mi gratitud, reconocimiento y admiración hacia un profesor que dejó una huella imborrable en mi vida y la de muchos otros. Este homenaje se suma a los innumerables que, a lo largo de sus 53 años de matrimonio, recibió de su amada esposa María Teresa Sotomayor Morales y del amor incondicional de sus hijos Antonio, Paola y Maritere (†).

Trayectoria personal

El Dr. Marín López nació en Puebla el 14 de octubre de 1944, en la Casa de Maternidad Haro y Tamariz, en el seno de una familia de clase media. Fue el segundo de siete hijos de don Antonio Marín y doña María de Jesús López.

Tuvo una infancia feliz, caracterizada por una personalidad retraída, pero obediente y aplicada. Su educación primaria la cursó en el Colegio Benavente con los hermanos lasallistas, y la secundaria en el Distrito Federal, también con los lasallistas, por recomendación de su madre, quien percibía una vocación de servicio en Toño. Aunque inicialmente se le alentó a seguir la vida seminarista, finalmente regresó a Puebla, donde cursó la preparatoria.

Práctica privada, Clínica Ruiz Puebla, Puebla, México.

Recibido: 25 de noviembre 2024

Aceptado: 12 de diciembre 2024

Correspondencia

Roberto Ruiz Arenas
roberto.ruiz.a@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Ruiz-Arenas R. Sr. Dr. Rafael Antonio Marín López. Hematol Méx 2025; 1: 1-3.



Dr. Rafael Antonio Marín López.

Guiado por el consejo de su madre, quien lo animó a “servir al prójimo”, Toño decidió estudiar medicina en la Universidad Autónoma de Puebla (UAP), destacándose por su brillantez académica. Con humor y orgullo, solía responder cuando le preguntaban dónde había estudiado: “¿Cómo dónde? En la única, en la mejor, en la UAP”.

Una muestra de su carácter y dedicación se reflejó durante su servicio social en San Matías Tlalancaleca, donde los pobladores solían agradecerle con gallinas, guajolotes y frijol, pues Toño no cobraba honorarios. Una vez comentó: “No se trata de dinero, sino de servir; cuando alguien te da lo que tiene, te está dando su corazón”.

Familia y matrimonio

En 1967, Toño conoció a María Teresa Sotomayor Morales. Ambos presentaron sus exámenes profesionales en agosto de ese mismo año, poco antes de iniciar su noviazgo. Tres años después, contrajeron matrimonio en julio de 1971 y formaron una familia con sus hijos Antonio, Paola y Maritere (†).

Toño inició su residencia en el Instituto Nacional de la Nutrición, mudándose al Distrito Federal, mientras Tere permanecía en Puebla. Los primeros años estuvieron marcados por carencias, pero también por esfuerzo y determinación. Toño solía bromear diciendo: “Tere, no regreso a Nutrición”, a lo que ella respondía: “¡Claro que regresas!”. Y, como era su costumbre, regresaba, movido tanto por su sentido del deber como por el amor a su profesión.

Una de sus frases favoritas durante esos momentos de tensión era: “Si hoy fue difícil, mañana será mejor, porque siempre hay algo nuevo por aprender”.

Aportaciones profesionales

El Dr. Marín López fue pionero en el manejo seguro de la transfusión sanguínea en México, marcando un antes y un después en la medicina transfusional del país. Fue el artífice de la normativa para el manejo seguro de la sangre y los lineamientos para su correcta indicación clínica. Entre sus logros destacan:

- Presidencia de la Asociación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH) entre 1985 y 1987.



El Dr. Rafael Antonio Marín López con su esposa e hijos.

- Impulso a la especialidad en Medicina Transfusional en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (1997).
- Creación del Programa Nacional de Actualización y Desarrollo Académico para el Médico General (PRONADAMEG).
- Transformación del banco de sangre y servicio de hematología del Hospital Universitario de Puebla.
- Fundación de la Asociación Poblana de Apoyo a Personas con Problemas Oncohematológicos (APAPPO).

Durante sus años en Nutrición, Toño se ganó la confianza y estima de su mentora, la Dra. María Soledad Córdova Caballero, quien frecuentaba su hogar y apoyó a su esposa Tere en iniciar una guardería, fortaleciendo así la economía familiar en tiempos difíciles.

En su faceta docente, decía: “Un buen maestro no solo enseña, sino que inspira; y si logro que mis estudiantes amen la medicina, mi tarea estará cumplida”.

Legado familiar y social

El Dr. Marín López enfrentó con entereza la pérdida de su hija Maritere, quien inspiró la creación de la Fundación Maritere, una organización sin fines de lucro dedicada a brindar atención integral a personas con enfermedades reumáticas. Maritere había compartido con él su preocupación por quienes no tenían acceso a los servicios médicos que ella había recibido, lo que motivó este noble proyecto.

En sus palabras, Toño decía sobre su hija: “Maritere nos dio una lección de amor y fortaleza; su lucha nos enseñó que el dolor se transforma en acción cuando el amor alivia las heridas”.



“Maritere nos dio una lección de amor y fortaleza; su lucha nos enseñó que el dolor se transforma en acción cuando el amor alivia las heridas”.

Reflexión final

Ésta es una nota breve, pero profundamente emotiva, dedicada a la fructífera existencia de un hombre que, como recordaba Albert Camus, nos enseñó que, sin la mano afectuosa de un maestro, sin su enseñanza y sin su ejemplo, el estudiante imberbe no podría alcanzar alturas mayores. Toño tendió esa mano a tantos como yo, dejándonos un legado de esfuerzo, trabajo y generosidad que continuará vivo en nuestros corazones.

El pasado 26 de junio de 2024, la vida del Dr. Rafael Antonio Marín López llegó a su fin, pero su legado perdura como una impronta imborrable en quienes lo conocieron. Su ejemplo como médico, maestro y ser humano sigue vivo en cada vida que tocó. Con sus acciones, Toño nos enseñó que la medicina es mucho más que una profesión: es un acto de amor al prójimo.

Lista de verificación de sometimiento

1. Leer los objetivos y alcance de la *Revista de Hematología* para tener una visión completa y saber si el manuscrito es adecuado para esta revista.
2. Usar la plantilla de Microsoft Word para preparar el manuscrito.
3. Asegurarse de que los apartados de Ética de publicación, Ética de investigación, Copyright, Autoría, Formatos de tablas y figuras y Presentación de datos y Referencias estén debidamente completados.
4. Asegúrese que todos los autores hayan aprobado el contenido del manuscrito sometido y que confirmen que han leído las Instrucciones para los autores.

Tipos de publicaciones aceptadas

La *Revista de Hematología* no tiene restricciones en cuanto al largo del manuscrito, excepto en los artículos de series de casos. El texto del manuscrito tiene que ser conciso y comprensible. Se recibirán artículos en español e inglés. Los manuscritos enviados serán de carácter anónimo para asegurar la confiabilidad del proceso de revisión por pares.

El manuscrito deberá ser escrito con tipo de fuente *Times New Roman* con tamaño de letra de 12 puntos. Interlineado sencillo, con márgenes de 2.5 cm en todos los lados de la página y todas las páginas deben estar enumeradas.

Los manuscritos enviados a la *Revista de Hematología* no deben haber sido sometidos previamente ni estar en consideración de publicación por otra revista. Los principales tipos de artículos aceptados se enlistan a continuación.

- **Artículo original:** El trabajo debe reportar algún avance de índole científica derivado de un ejercicio experimental y que provea información sustancial nueva. El artículo debe incluir las referencias más actualizadas con respecto al campo que se está estudiando (últimos 10 años). El artículo debe estar estructurado en: Resumen, Palabras clave, Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Utilizar las guías CONSORT como base para la estructuración de este artículo.
- **Artículos de revisión breve:** Las revisiones ofrecen un análisis profundo de la lectura existente dentro del campo de estudio identificando posibles problemas a desarrollar. Tienen que ser manuscritos críticos y constructivos que incluyan recomendaciones para futuras investigaciones. La estructura puede incluir: Resumen, Palabras clave, Introducción, Metodología, Secciones relevantes, Discusión y Conclusiones. Favor de basarse en las guías PRISMA para la estructuración de tipo de manuscritos, al igual que se debe incluir el diagrama de flujo apropiado. Las guías,

al igual que la plantilla para el diagrama de flujo, pueden obtenerse del siguiente link: <https://www.prisma-statement.org/scoping>.

- **Revisiones sistemáticas:** Las revisiones sistemáticas presentan búsquedas detalladas de investigaciones previas relacionadas con un tema en particular. Este tipo de artículos usa un método de búsqueda para identificar, categorizar, analizar y reportar evidencia. Se debe realizar un análisis estadístico el cual permita llegar a una conclusión contundente sobre el tema.
- **Cartas al editor:** Las cartas al editor tienen como objetivo dar retroalimentación y como un foro de discusión abierta para hablar de temas abordados previamente en la revista u otros asuntos de interés. Deberán estar conformadas por: título, nombre y filiación del autor, texto y referencias.
- **Artículos de opinión:** En este apartado se incluyen manuscritos que se dedican a la crítica y reflexión acerca de temas relacionados con la hematología desde el punto de vista del autor o autores. Deberá cumplir con los criterios de calidad y estructura similar a los artículos de revisión. Se abordarán temas relevantes y serán analizados y sustentados con argumentos que defiendan la postura del autor.
- **Series de casos:** Este tipo de artículos corresponde a los diseños más básicos en la investigación clínica. Su objetivo es describir el cuadro clínico de un paciente con una enfermedad rara, así como variables sociodemográficas y antecedentes de importancia de la enfermedad. Su estructura se compone de: Título, Autores y Afiliaciones, Resumen, Palabras clave, Introducción, Descripción del caso, Confidencialidad del paciente, Figuras o Cuadros, Tablas, Discusión, Conclusión y recomendaciones, Referencias. El texto no debe exceder 1500 palabras, mínimo 20 referencias y no debe superar los 3 cuadros, figuras y tablas.

Proceso de sometimiento

Los artículos deberán someterse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (*Open Journal System*) de la *Revista de Hematología*, junto con la carta de presentación y el formato de cesión de derechos (firmado por todos los autores). El registro se realizará en el link <https://revistadehematologia.index-360.com/> en donde se dará de alta en la plataforma y deberá seguir paso a paso el proceso para cargar los archivos. El autor que somete el artículo generalmente es el que se identificará como autor de correspondencia y éste será el responsable del manuscrito durante el sometimiento y el proceso de revisión por pares. El autor que somete el artículo deberá asegurarse que todos

los coautores hayan sido registrados de manera correcta, que cumplan con los criterios de autoría y que hayan leído y aprobado la última versión del manuscrito.

En el enlace <https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/> podrá encontrar una guía para hacer uso del sistema.

Carta de presentación

Se debe incluir una carta de presentación con el sometimiento de cada manuscrito. Ésta debe incluir el título en español e inglés, los autores y sus afiliaciones, así como los datos del autor de correspondencia: nombre, dirección y correo electrónico.

Además, debe incluirse un párrafo que explique de manera concisa y clara por qué el contenido del manuscrito es significativo y por qué el manuscrito entra en los objetivos y alcance de la revista.

Por último, debe incluir las siguientes declaraciones:

- Confirmamos que ni el manuscrito ni las partes de su contenido están bajo consideración de publicación o publicados en otra revista.
- Todos los autores aprueban el manuscrito y aceptan el sometimiento a la *Revista de Hematología*.

Preparación del manuscrito

Consideraciones generales

- **Artículos originales**
 - Carta de presentación
 - Carta de cesión de derechos
 - Manuscrito anónimo:
 - Resumen en español e inglés (máximo 250 palabras) con los apartados de Introducción, Material y métodos, Resultados, Conclusiones y Palabras clave.
 - Secciones: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones.
 - Figuras y tablas: Un máximo de 5 (contando figuras y tablas).
 - Secciones complementarias: Agradecimientos (opcional), Contribución de los autores, Conflictos de interés (si es necesario), Referencias.
- **Revisiones breves, sistemáticas y artículos de opinión**
 - Carta de presentación
 - Carta de cesión de derechos
 - Manuscrito anónimo:
 - Resumen en español e inglés (máximo 250 palabras) con las secciones

de Antecedentes, Metodología, Resultados, Conclusiones y Palabras clave

- Secciones: La revisión tiene que ser organizada de manera lógica con secciones y subsecciones específicas que permitan un mejor entendimiento del artículo. Tiene que cumplir con las especificaciones de las guías Prisma.
 - Figuras y tablas: Un máximo de 7 (contando figuras y tablas).
 - Secciones complementarias: Agradecimientos (opcional), Contribución de los autores, Conflictos de interés (si es necesario), Referencias.
- **Cartas al editor**
 - Carta de presentación
 - Carta de cesión de derechos
 - Manuscrito anónimo:
 - Texto no mayor a 2000 palabras, dirigido al editor de la revista.
 - Secciones: de acuerdo con el criterio del autor.
 - Figuras y tablas: Un máximo de 2 (contando figuras y tablas).
 - Secciones complementarias: Agradecimientos (opcional), Conflictos de interés (si es necesario), Referencias (hasta 6 referencias).
 - **Series de casos**
 - Carta de presentación
 - Carta de cesión de derechos
 - Manuscrito anónimo:
 - Resumen en español e inglés (máximo 150 palabras) con las secciones de Antecedentes, Caso Clínico, Conclusiones y Palabras clave.
 - Texto no mayor a 1500 palabras.
 - Secciones: Introducción, Descripción del caso, Confidencialidad del paciente, Figuras o tablas, Discusión, Conclusión y recomendaciones.
 - Figuras y tablas: Un máximo de 3 (contando figuras y tablas).
 - Secciones complementarias: Agradecimientos (opcional), Conflictos de interés (si es necesario), Referencias (mínimo 15 referencias).

Acrónimos o abreviaciones: Se deben definir la primera vez que aparecen en el texto, tanto en el resumen, como en el texto y en las figuras o tablas si es necesario. Cuando se añade por primera vez, se debe escribir entre paréntesis después de las siglas. En caso de que las siglas estén en otro idioma se deberán escribir con el estilo *Itálica*.

Unidades internacionales: Se deben usar los términos aprobados por el Sistema Internacional de Unidades.

Ecuaciones: Si se utiliza el software de Word para escribir el manuscrito, favor de usar el editor de ecuaciones de Microsoft. Las ecuaciones se deben presentar en formato editable para el comité editorial y no aparecer en formato de imagen.

Secciones

Título: El título del manuscrito debe ser conciso, específico y relevante. Al final del título se debe especificar si es un artículo original, de revisión, serie de casos, etc. No se deben incluir abreviaciones en el título, a menos de que se trate de un gen o alguna proteína específica. No es necesario agregar un título corto, en caso de que se incluya, éste será removido por la oficina editorial.

Lista de autores y afiliaciones: Se debe enlistar el nombre completo de los autores en el orden en que serán registrados. Para las afiliaciones se debe incluir la dirección completa incluyendo, ciudad, código postal, estado/provincia y país. Al menos uno de los autores tiene que ser designado como autor de correspondencia. Es responsabilidad del autor de correspondencia asegurarse que firmen la carta de cesión de derechos y acepten la publicación del manuscrito en la *Revista de Hematología*. Después de ser aceptado, ya no se podrá hacer cambios en cuanto al nombre de los autores o las afiliaciones.

Enseguida de la adscripción de cada autor es indispensable incluir el identificador ORCID para evitar errores y confusiones en los nombres de los autores, en el momento de identificar su producción científica y poder distinguir claramente sus publicaciones. A continuación de los identificadores y datos de los autores deberá declararse si se recurrió a la inteligencia artificial (IA). Si los programas informáticos detectan este uso no declarado, ello será motivo de no aceptación del artículo.

Resumen: Se deberá incluir en el manuscrito el resumen en español e inglés. El largo del resumen será de 250 palabras. No debe contener resultados que no estén comprobados en el texto principal. Para los artículos originales debe conformarse por los siguientes apartados: **Introducción:** se menciona el propósito del estudio, introducción hacia la pregunta de investigación y el contexto que envuelve el tema principal del estudio. **Métodos:** se describe el método principal aplicado, resaltando las características de los participantes o pacientes incluidos en el estudio, al igual que el periodo del estudio y dónde se realizó. En caso de que el estudio esté registrado y aprobado por algún comité, se menciona el número de registro. **Resultados:** Se resumen las principales

aportaciones del estudio. **Conclusiones:** se describen las principales interpretaciones y relevancias que se demostraron con el estudio que deben estar en concordancia con su objetivo. **Palabras clave:** Se deben incluir después del resumen, de tres a seis palabras clave adecuadas. Se recomienda que estas palabras clave estén basadas en los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) utilizados por la *National Library of Medicine* o que sean términos comunes dentro de la disciplina hematológica.

Introducción

La introducción debe situar brevemente el estudio en un contexto amplio y subrayar su relevancia. Es esencial definir el objetivo del trabajo y su importancia, incluyendo las hipótesis específicas que serán evaluadas. Deben revisarse detalladamente los avances más actuales de la investigación en el campo y citar los estudios clave. Finalmente, mencionar de manera concisa el objetivo principal del estudio y resaltar las conclusiones más relevantes. La introducción debe ser accesible para personas que no estén especializadas en el tema del artículo.

Material y métodos

Deben describirse con suficiente detalle para que otras personas puedan replicar y utilizar los resultados publicados. Los métodos y protocolos nuevos deben explicarse en detalle, mientras que los métodos ya establecidos pueden describirse de manera breve y con las citas correspondientes. Proporcione el nombre y la versión de cualquier software utilizado, al igual que el tipo de equipos utilizados. Incluir el tipo, periodo y lugar del estudio.

Resultados

Proporcionar una descripción clara y concisa de los resultados obtenidos en el estudio, su interpretación y las tendencias encontradas orientadas hacia las conclusiones que puedan extraerse.

Discusión

Los autores deben discutir los resultados más relevantes y cómo pueden interpretarse en comparación con la perspectiva de estudios previos. Los hallazgos y sus implicaciones deben discutirse en un contexto más amplio. Deben mencionarse las limitaciones del estudio, al igual que futuras direcciones que puede tomar la investigación.

Conclusiones

Esta sección debe darle cierre al trabajo y mencionar la repercusión que pueden tener los resultados encontrados en el estudio sobre la situación actual del tema elegido.

Contribución de los autores

Se espera que cada autor haga contribuciones sustanciales con la concepción y el diseño del manuscrito, o en la adquisición, análisis o interpretación de los datos, o en la creación o uso de software para la realización del manuscrito, o que haya participado en la escritura del borrador o el artículo final, y que hayan aprobado la versión final del manuscrito. Se recomienda incluir en los artículos, en los que haya varios autores, un pequeño párrafo que especifique (con las iniciales de los nombres) las contribuciones de cada autor con el manuscrito:

Conceptualización, X.X. y Y.Y.; Metodología, X.X. y Y.Y.; Software, X.X.; Validación X.X.; Análisis formal, X.X. y Y.Y.; Investigación, X.X.; Obtención de recursos, X.X. y Y.Y.; Análisis de datos, X.X. y Y.Y.; Escritura-preparación del borrador original, X.X., Y.Y. y Z.Z.; Escritura-revisión y edición, X.X. y Y.Y.; Visualización, X.X.; Supervisión, X.X. y Z.Z.; Administración del proyecto, X.X. y Y.Y.; Adquisición de financiamiento, Y.Y.

Financiamiento

Si el estudio recibió financiamiento es importante mencionar todas las fuentes de financiamiento involucradas, indicando claramente becas o fondos que haya recibido en apoyo a su investigación.

Agregar la siguiente declaración: “Esta investigación no recibió ningún financiamiento externo” o “Esta investigación fue financiada por (Nombre del financiador) con el número de beca o fondo (xx).

Consideraciones éticas

En esta sección, en los artículos que lo requieran, debe agregarse la declaración del Comité Revisor Institucional y el número de registro aprobado para estudios realizados en humanos o animales. Agregar el apartado: “Este estudio fue realizado de acuerdo con las guías de la Declaración de Helsinki, y aprobado por el Comité de Ética y/o Investigación y/o Bioseguridad o Nombre del instituto (Código de protocolo XXX y fecha de aprobación)” o “En este estudio no se necesitó la aprobación del Comité de Ética, debido a la siguiente razón (detallar la justificación)” o “No aplica” para estudios que no involucren estudios en humanos o animales.

Declaración del consentimiento informado

Cualquier tipo de artículo que incluya estudios en humanos debe tener la siguiente declaración: “Se obtuvo consentimiento informado de todos los sujetos involucrados en el estudio” o “En este estudio no se necesitó consentimiento informado debido a la siguiente razón (detallar la justificación)” o “No aplica” en estudios que no involucren humanos.

Agradecimientos

En esta sección puede reconocerse cualquier apoyo recibido para la elaboración del estudio que no sea por parte de los autores o de algún financiador. Puede incluir apoyo técnico, administrativo o donaciones de cualquier índole.

Conflictos de interés

Los autores deben identificar y declarar cualquier circunstancia o interés personal que pueda entenderse como una influencia en la representación o interpretación de los resultados de la investigación. Si no existe ningún conflicto de intereses, mencionar la siguiente declaración: “Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses”.

Cualquier influencia de los patrocinadores en la selección del proyecto de investigación, diseño del estudio, recopilación, análisis o interpretación de datos, redacción del manuscrito, o en la decisión de publicar los resultados debe ser declarada en esta sección. Los proyectos financiados por la industria deben prestar especial atención a declarar completamente la participación del financiador. Si los patrocinadores no tuvieron ninguna participación, se debe indicar: “Los patrocinadores no participaron en el diseño, ejecución, interpretación o redacción del estudio”.

Referencias

Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Las bibliografías deben estar en estilo Vancouver. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, se agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial. Todas las referencias que lo contengan deben incluir su DOI.

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

Grunwald MR, McDonnell MH, Induru R, Gerber JM. Cutaneous manifestations in leukemia patients. *Semin Oncol* 2016; 43: 359-365. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.02.020>

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma: Hernández RF. *Manual de anatomía*. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991; 120-129.

Si se trata del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo,

ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

Transmisión de los derechos de autor

Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: “El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación”. Esta cesión tendrá validez solo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Figuras y tablas

- Todas las tablas incluidas en el artículo deben colocarse al final del manuscrito anónimo después de las referencias. Las tablas deben estar referenciadas en el texto y enumeradas según el orden de aparición. (Tabla 1, Tabla 2, etc.)
- Todas las tablas deben de tener un título claro y conciso y una breve explicación de lo que se quiere representar.
- Todas las figuras deben tener un pie de imagen claro y conciso y una breve explicación de lo que se quiere representar. Éste debe colocarse al final del manuscrito anónimo.
- En el caso de las tablas muy grandes, puede reducirse el tamaño de la letra hasta 10 puntos. Para la elaboración de tablas debe utilizarse la herramienta de Tabla de Microsoft Word.
- La *Revista de Hematología* acepta figuras o esquemas a color.
- Las gráficas o esquemas deben enviarse como archivo editable, ya sea en formato .XLS o .PPT.
- Las fotografías deben enviarse en .JPG o .TIFF, con 300 ppp de resolución y medir aproximadamente 10 x 13 cm.
- Se recomienda que las imágenes se realicen en software profesionales. En caso de que no se tenga la disponibilidad, el grupo editorial se reserva el derecho de solicitar los datos o la información necesaria para la elaboración apropiada de dicha imagen.

La *Revista de Hematología* se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión de éste, sin que ello derive en un cambio de su contenido.

Si tiene dudas puede dirigirse al editor en jefe, Dr. Christian Ramos, al correo: editorenjefe@amehac.org

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: _____