



Revista de HEMATOLOGÍA

Volumen 1

enero-diciembre 2025

Hallazgos epidemiológicos de pacientes con neoplasia mielodisplásica | ARTÍCULO ORIGINAL

Samantha Stefany Coutiño Ochoa, Mónica Tejeda Romero, Katy Alejandra Sánchez Pozos, Jorge Cruz Rico, Vicky Moncada Gadea, Andrea Milán Salvatierra, Faustino Cruz Leyto, Bogar Pineda Terreros, Andrea Perero Polit

Enfermedad de Gaucher | CASO CLÍNICO

Sahian Flores Guerrero, Fernando Romero Aguilar, Ana Lucía Luna Sada, Pablo Adán Vacio Marrufo, Rafael Cabrales García, Sergio Armando Flores Carranza

La prueba χ^2 en el área de la salud | ARTÍCULO DE OPINIÓN

Amado Jiménez Ávila, Cinthia Denisse Pérez Carrillo, Dilan Daniel Guerra Zepeda

Asociaciones entre biomarcadores hematológicos y la salud muscular en mujeres con enfermedad de células falciformes | ARTÍCULO ORIGINAL

Jean Carlos Zambrano Contreras, Anna Paloma Martins Rocha Ribeiro, Lidiane Lisboa, Rodolfo Pimenta, Ricardo Tiraboschi, José de Bessa Junior

Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril en un hospital terciario de Puebla, México | ARTÍCULO ORIGINAL

Emmanuel Jhovany Hernández Osorio, Silva Ruacho Rosa, Álvaro José Montiel Jarquín, Juan Carlos Solís Poblano, Nancy Berenice Sánchez Tomay, Melissa Daniela Martínez Ortiz, Sofía Aimé Alcocer Ortegón

Velocidad de sedimentación globular en la práctica clínica: aplicaciones y limitaciones | REVISIÓN NARRATIVA

Lizbeth Grimaldo, Samantha Climaco Arvizu

Efecto de la expresión de MYC, BCL2 o BCL6 en la supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células grandes B | ARTÍCULO ORIGINAL

Katherine Madelyn Rocío Rodríguez Fuentes, Carlos Martínez Murillo, Efreem Horacio Montaño Figueroa, Juan José Navarrete Pérez, Carolina García Castillo, Karla Daniela Reynaga de Santiago, Juan Francisco Zazueta Pozos, Gilberto Israel Barranco Lampón

Ansiedad ante la muerte y su relación con la calidad de vida en pacientes con neoplasias hematológicas | ARTÍCULO ORIGINAL

José Luis Gálvez Romero, Dayana Yaneth Fernández Mortera, Wilfrido Herrera Olivares

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 Montaño 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 Uejii, Juan Daniel Villarreal Kú, Irma Guadalupe Quintal Ortiz, Ligia Gabriela Alonso Salomón, Lucía Guadalupe González Espinosa, Isaac Alberto López Briceño, Shilia Stephanie Chab Escalante, Nina Valadez-González, Guillermo Valencia Pachec

Tromboprofilaxis 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

RRevista de **HEMATOLOGÍA**

EDITOR EN JEFE

Christian RAMOS-PEÑAFIEL. Ciudad de México, México

EDITORA ASOCIADA

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

COORDINADOR EDITORIAL

Adán Germán GALLARDO-RODRÍGUEZ. Ciudad de México, México

COMITÉ EDITORIAL

Aline G. RAMÍREZ, Ciudad de México, México

José Luis ÁLVAREZ-VERA, Ciudad de México, México

José Ramiro ESPINOZA-ZAMORA, Ciudad de México, México

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

Deborah MARTÍNEZ-BAÑOS, Ciudad de México, México

Andrés GÓMEZ-DE LEÓN, Monterrey, México

David GÓMEZ-ALMAGUER, Monterrey, México

José Carlos JAIME-PÉREZ, Monterrey, México

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

Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES, Puebla, México

Guillermo RUIZ-DELGADO, Puebla, México

Severiano BALTAZAR-ARELLANO, Monterrey, México

Carlos MARTÍNEZ-MURILLO, Ciudad de México, México

Alvaro 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. Efren 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-Peñafl. 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

CONTENIDO/ CONTENTS

Hallazgos epidemiológicos de pacientes con neoplasia mielodisplásica | ARTÍCULO ORIGINAL

Epidemiological findings of patients with myelodysplastic neoplasia | ORIGINAL ARTICLE

Samantha Stefany Coutiño Ochoa, Mónica Tejeda Romero, Katy Alejandra Sánchez Pozos, Jorge Cruz Rico, Vicky Moncada Gadea, Andrea Milán Salvatierra, Faustino Cruz Leyto, Bogar Pineda Terreros, Andrea Perero Polit

Enfermedad de Gaucher | CASO CLÍNICO

Gaucher's disease | CLINICAL CASE

Sahian Flores Guerrero, Fernando Romero Aguilar, Ana Lucía Luna Sada, Pablo Adán Vacio Marrufo, Rafael Cabrales García, Sergio Armando Flores Carranza

La prueba χ^2 en el área de la salud | ARTÍCULO DE OPINIÓN

χ^2 test in health area | OPINION ARTICLE

Amado Jiménez Ávila, Cinthia Denisse Pérez Carrillo, Dilan Daniel Guerra Zepeda

Asociaciones entre biomarcadores hematológicos y la salud muscular en mujeres con enfermedad de células falciformes | ARTÍCULO ORIGINAL

Associations between hematological biomarkers and muscle health in women with sickle cell disease | ORIGINAL ARTICLE

Jean Carlos Zambrano Contreras, Anna Paloma Martins Rocha Ribeiro, Lidiane Lisboa, Rodolfo Pimenta, Ricardo Tiraboschi, José de Bessa Junior

Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril en un hospital terciario de Puebla, México | ARTÍCULO ORIGINAL

Main bacteria isolated in cultures of patients with acute leukemia and febrile neutropenia in a tertiary hospital in Puebla, Mexico | ORIGINAL ARTICLE

Emmanuel Jhovany Hernández Osorio, Silva Ruacho Rosa, Álvaro José Montiel Jarquín, Juan Carlos Solís Poblano, Nancy Berenice Sánchez Tomay, Melissa Daniela Martínez Ortiz, Sofía Aimé Alcocer Ortegón

Velocidad de sedimentación globular en la práctica clínica: aplicaciones y limitaciones | REVISIÓN NARRATIVA

Erythrocyte sedimentation rate in clinical practice: Applications and limitations | NARRATIVE REVIEW

Lizbeth Grimaldo, Samantha Clímaco Arvizu

Efecto de la expresión de MYC, BCL2 o BCL6 en la supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células grandes B | ARTÍCULO ORIGINAL

Impact of MYC, BCL2, and/or BCL6 expression on the survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma | ORIGINAL ARTICLE

Katherine Madelyn Rocío Rodríguez Fuentes, Carlos Martínez Murillo, Efrene Horacio Montaño Figueroa, Juan José Navarrete Pérez, Carolina García Castillo, Karla Daniela Reynaga de Santiago, Juan Francisco Zazueta Pozos, Gilberto Israel Barranco Lampón

Ansiedad ante la muerte y su relación con la calidad de vida en pacientes con neoplasias hematológicas | ARTÍCULO ORIGINAL

Death anxiety and its relationship with quality of life in patients with hematological malignancies | ORIGINAL ARTICLE

José Luis Gálvez Romero, Dayana Yaneth Fernández Mortera, Wilfrido Herrera Olivares

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, Efrene Horacio Montaño 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

Tromboprofilaxis 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 Crissel 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.v26i1.12

Hallazgos epidemiológicos de pacientes con neoplasia mielodisplásica

Epidemiological findings of patients with myelodysplastic neoplasia.

Samantha Stefany Coutiño Ochoa,¹ Mónica Tejeda Romero,¹ Katy Alejandra Sánchez Pozos,² Jorge Cruz Rico,¹ Vicky Moncada Gadea,¹ Andrea Milán Salvatierra,¹ Faustino Cruz Leyto,¹ Bogar Pineda Terreros,¹ Andrea Perero Polit¹

Resumen

OBJETIVO: Describir los hallazgos epidemiológicos de la neoplasia mielodisplásica en el Hospital Juárez de México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo y retrospectivo, en el que se revisaron los expedientes de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de neoplasia mielodisplásica, hospitalizados en el Hospital Juárez de México del 1 de enero de 2020 al 1 de marzo de 2024. Se recopiló información de los principales datos y los estudios practicados (aspirado de médula ósea, biopsia de médula ósea, inmunofenotipo, cariotipo o estudio citogenético).

RESULTADOS: Se obtuvieron 43 pacientes; la relación mujer:hombre fue de 2.5:1. La mediana de edad al diagnóstico fue de 61.5 ± 16 años (límites: 17 y 88 años), independientemente del sexo. La prevalencia de síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos fue del 41.8%. El cariotipo normal fue predominante, lo que indica una prevalencia de un riesgo citogenético favorable. La alteración citogenética más predominante fue la delección del cromosoma 7q (9.3%). Respecto del pronóstico, de acuerdo con la puntuación del Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica Revisada (IPSS-R) un 33.3% de los pacientes tenían riesgo pronóstico bajo.

CONCLUSIONES: La neoplasia mielodisplásica en México ha mostrado un comportamiento epidemiológico diferente al documentado en la bibliografía internacional, con hallazgos de enfermedades hematológicas benignas previas al diagnóstico que no se habían reportado.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia mielodisplásica; cariotipo; citopenia; displasia; neoplasia mieloide.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the epidemiological findings of myelodysplastic neoplasia in the Juarez Hospital of Mexico.

MATERIALS AND METHODS: Descriptive and retrospective study, in which the records of patients over 18 years of age, diagnosed with myelodysplastic neoplasia, hospitalized at the Juarez Hospital of Mexico from January 1st, 2020 to March 1st, 2024, were reviewed. Information was collected from the main data and the studies performed (bone marrow aspiration, bone marrow biopsy, immunophenotype, karyotype or cytogenetic study).

RESULTS: Forty-three patients were obtained; the female:male ratio was 2.5:1. The median age at diagnosis was 61.5 ± 16 years (range: 17 and 88 years), regardless of sex. The prevalence of myelodysplastic syndrome with low blast count was of 41.8%. The normal karyotype was predominant, a prevalence of a good cytogenetic risk was

¹ Servicio de Hematología.

² División de Investigación.
Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México.

Recibido: 3 de marzo 2025

Aceptado: 28 de julio 2025

Correspondencia

Mónica Tejeda Romero
trmonica@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Coutiño-Ochoa SS, Tejeda-Romero M, Sánchez-Pozos KA, Cruz-Rico J, Moncada-Gadea V, Milán-Salvatierra A, Cruz-Leyto F, Pineda-Terreros B, Perero-Polit A. Hallazgos epidemiológicos de pacientes con neoplasia mielodisplásica. Hematol Méx 2025; 1: 1-10.

observed. It was determined that the most predominant cytogenetic alteration was the deletion of chromosome 7q (9.3%). With respect to prognostic risk, according to the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R), 33.3% of patients had low prognostic risk.

CONCLUSIONS: Myelodysplastic neoplasia in Mexico has shown a different epidemiological behavior than that documented in the international literature, with findings of benign hematological diseases prior to diagnosis that had not been reported.

KEYWORDS: Myelodysplastic neoplasm; Karyotype; Cytopenia; Dysplasia; Myeloid neoplasm.

ANTECEDENTES

La neoplasia mielodisplásica, o síndrome mielodisplásico, es una neoplasia mieloide.¹ Su incidencia es de 5 casos por cada 100,000 personas al año,² con relación 4.4 hombres persona-año en comparación con 2.5 mujeres persona-año.³ En México falta información estadística; sin embargo, se estima que la incidencia es similar a la de Estados Unidos,⁴ aunque debe considerarse que la población mexicana muestra diversidad genética, por lo tanto, el objetivo de este estudio fue establecer la epidemiología de la neoplasia mielodisplásica en un centro de referencia en México.

Fisiopatología

El síndrome mielodisplásico es un trastorno de las células madre hematopoyéticas, surge de la diseminación de un clon somáticamente mutado de células hematopoyéticas; el proceso se ha dividido en fases para explicar de una forma más clara los distintos cuadros clínicos.⁵

Primera fase: crecimiento de clon mutado; existe una mutación inicial en la célula progenitora hematopoyética, que origina un clon compuesto de células madre mutadas y células

progenitoras; y los precursores hematopoyéticos anormales.

Segunda fase: hematopoyesis clonal de potencial indeterminado, ocurre migración de las células madre mutadas a través de la sangre periférica y anidan en otras zonas en donde forma clones locales; corresponde al 4% de todas las células de la médula ósea, representa una frecuencia alélica variante con un porcentaje del 2% de algunas de las mutaciones en los siguientes genes: DNMT3A (ADN-metiltransferasa 3A), TET2 (tet metilcitosina dioxigenasa 2) o ASXL1 (gen similar al de peines sexuales adicionales 1); mientras que solo un porcentaje bajo muestra mutaciones del gen del empalmosoma SF3B1 (subunidad 1 del factor de empalme 3B), SRSF2 (factor de empalme, rico en arginina-serina 2) y U2AF1 (subunidad de 35 kDa del factor de empalme U2AF).

Tercera fase: dominancia clonal, la hematopoyesis local se expande progresivamente y se convierte en dominante; esto se debe a la adquisición de mutaciones somáticas adicionales, donde, al ocurrir de dos a tres mutaciones, se manifiestan los primeros síntomas clínicos, que es cuando se establece el diagnóstico según el grado de displasia morfológica, el grado de

dominancia clonal y el tipo de alteraciones citogenéticas.

Cuarta fase: la leucemia mieloide aguda secundaria se determina por la selección clonal y la transformación leucémica, esto a consecuencia de mutaciones conductoras adicionales que seleccionan subclones de células hematopoyéticas con una capacidad de diferenciación más deteriorada (blastos).⁵

Clasificación

De acuerdo con la 5^a edición de la Clasificación de Tumores Hematolinfoideos de la Organización Mundial de la Salud: Neoplasias Mieloides e Histiocítica-Dendrítica de 2022, se acuña el concepto de neoplasia mielodisplásica, aunque sostiene la abreviatura de SMD; se mantiene un umbral de displasia del 10% para todos los linajes. Los síndromes mielodisplásicos en esta clasificación se asocian con dos grupos que tienen alteraciones genéticas definitorias y morfológicamente definidas. En esta clasificación se agrega la terminología de síndrome mielodisplásico con blastos bajos (SMD-LB) y aquellos con blastos aumentados (SMD-IB).⁶

Síndromes mielodisplásicos con anomalías genéticas definitorias. En este apartado se incluyen: síndrome mielodisplásico con blastos bajos y delección aislada del 5q (SMD-5q), síndrome mielodisplásico con blastos bajos y mutación en SF3B1 (SMD-SF3B1) y síndrome mielodisplásico con inactivación bialélica de TP53 (SMD-bi TP53); éste sustituye a SMD-5q y SMD-SF3B1.⁶

El síndrome mielodisplásico con bajos blastos y sideroblastos en anillo se mantiene como un término en el que se engloban los casos con SF3B1 de tipo natural y sideroblastos en anillo 15%; aquí se engloban los casos en los que se albergan mutaciones impulsoras en otros componentes de empalme de ARN. Además, se han detectado alteraciones patogénicas de TP53 del 7

al 11% del síndrome mielodisplásico. Alrededor de dos terceras partes de los pacientes muestran múltiples efectos en TP53 (estos múltiples efectos resultan en un clon neoplásico con la falta de cualquier proteína P53 residual de tipo salvaje), considerándose alteraciones bialélicas de TP53 (bi TP53). Éstas se refieren a mutaciones diversas o mutaciones con delección concurrente del otro alelo. En una fracción alélica variante de TP53 mayor del 50% se ha llegado a considerar la pérdida de copia en el alelo trans o pérdida de heterogeneidad de copia neutra; cuando se detectan dos o más mutaciones en TP53, se afectan ambos alelos. El 90% de los pacientes con SMD-bi TP53 tienen un cariotipo complejo³ y se consideran de alto riesgo en IPSS-R; para cuestiones terapéuticas debe considerarse leucemia mieloide aguda.⁶⁻⁹

Síndrome mielodisplásico morfológicamente definido, síndrome mielodisplásico hipoplásico. Este síndrome se relaciona con una respuesta inmunitaria mediada por células T dirigidas a las células madre hematopoyéticas y progenitora. La expansión oligoclonal de las células T citotóxicas CD8+ produce un exceso de IFN-γ y TNF-α, se superpone la tríada de síndrome mielodisplásico hipoplásico, hemoglobinuria paroxística nocturna y anemia aplásica, donde se incluye la asociación de hematopoyesis clonal. Estos pacientes responden adecuadamente a los fármacos prescritos a sujetos con anemia aplásica. Cuando sobrevienen variantes patógenas de la línea germinal en los genes GATA2, DDX41 (helicasa DEAD-box), anemia de Fanconi o complejo telomerasa, éstos pueden llegar a tener médula ósea hipoplásica y evolucionar a síndrome mielodisplásico y, en algunos casos, a leucemia mieloide aguda y, por consiguiente, no responden al tratamiento inmunosupresor.^{6,10}

Límite entre el síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda. Debido a los nuevos enfoques terapéuticos que demuestran una excelente respuesta en los pacientes que se

clasifican como síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda con blastos mieloides del 10 al 30%, se determinó que la mayor parte de los tipos de leucemia mieloide aguda con alteraciones genéticas definitorias conserva el límite de blastos del 20% para delimitar los síndromes mielodisplásicos de la leucemia mieloide aguda.⁶

Sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS)

El sistema internacional de puntuación pronóstica de 1997 determinó que con el 86% de las alteraciones citogenéticas que se identifican en los pacientes se ha podido clasificar el riesgo; sin embargo, el 14% muestra alteraciones citogenéticas con un pronóstico desconocido. En las últimas investigaciones se ha observado que en los pacientes con cariotipos complejos y con una cantidad aumentada de alteraciones citogenéticas se promueve la progresión clonal y la inestabilidad genética del clon, lo que confiere un riesgo muy alto.¹¹

El IPSS revisado en 2012 se elaboró a partir de una base de datos de instituciones internacionales, en el que se analizaron diversas características clínicas para generar un modelo de categorización pronóstica donde se valoró la citogenética de la médula ósea, el porcentaje de blastos en la médula ósea y las citopenias. En este modelo se determinaron cinco categorías de pronóstico, donde se agregaron características que fueron significativas para la supervivencia: edad del paciente, estado funcional, ferritina sérica y lactato deshidrogenasa.⁷

Diagnóstico

Para iniciar el protocolo de estudio, es imprescindible la práctica inicial de un frotis de sangre periférica para valorar los hallazgos morfológicos, que pueda orientar al diagnóstico inicial; es necesario el aspirado de médula ósea, así

como someter a citometría de flujo para orientar y complementar el diagnóstico, aunque no confirmarlo.

En el frotis de sangre periférica se observan algunas de las alteraciones morfológicas (cambios diseritropoyéticos en núcleo y citoplasma, granulaciones tóxicas, cuerpos de Dolhe, que se observan igualmente en afecciones benignas y cambios disgranulopoyéticos en las plaquetas, anisocitosis prominente, agrupación megacariocítica, plaquetas gigantes, hipogranulares o agranulares), además de la evaluación del conteo celular, que puede llegar a mostrar menos del 1% de blastos, lo que es una característica para el diagnóstico: a medida que aumenta el porcentaje de blastos el pronóstico es más desalentador.¹²

El aspirado de médula ósea aporta información, principalmente, de las displasias que muestran las líneas celulares, el porcentaje de los blastos y la morfología de los megacariocitos.

En las clasificaciones recientes, de la OMS de 2016 y la de 2022, se recomienda practicar cariotipo de médula ósea, debido a las alteraciones citogenéticas, que se consideran definitorias, así como calcular escalas de pronóstico que ayuden a la toma de decisiones en relación con el tratamiento. El perfil genético es importante debido a las translocaciones definitorias, como la pérdida o inactivación de genes supresores, y algunas tienen un valor pronóstico por la pérdida o ganancia de material genético, lo que puede originar translocaciones no balanceadas, que son las que ocurren en el síndrome mielodisplásico con múltiples anomalías.¹³

El patrón de referencia es la biopsia de médula ósea; aunque en algunas ocasiones se dificulta tener el resultado, debido a que es un estudio que tarda en su reporte. La médula ósea suele ser hipercelular, por lo que en la biopsia pueden observarse los grados de fibrosis del estroma, la celularidad medular y la distribución del espacio

medular. Debido a que muestra una hematopoyesis ineficaz, las células que se observan son, principalmente, displásicas.¹⁴ Es importante la inmunohistoquímica, sobre todo CD34 y CD117, lo que ayuda a confirmar alteraciones blásticas en las células inmaduras, principalmente cuando coexisten fibrosis e hipocelularidad.¹⁵

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y retrospectivo, en el que se revisaron los expedientes de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de neoplasia mielodisplásica, hospitalizados en el Hospital Juárez de México del 1 de enero de 2020 al 1 de marzo de 2024. **Figura 1**

Se identificaron los expedientes de pacientes atendidos en la consulta externa con diagnóstico de síndrome mielodisplásico, neoplasia mielodisplásica, anemia resistente, trombocitopenia, leucopenia en estudio. Se estudiaron las siguientes variables: edad, género, hemoglobina, conteo absoluto de neutrófilos, plaquetas, aspirado de

médula ósea, biopsia de médula ósea, porcentaje de blastos, cariotipo y comorbilidades, clasificación de acuerdo con la OMS 2022, IPSS-R, factores de riesgo (quimioterapia, mielotóxicos, radiación, etc.).

Cálculo del tamaño de la muestra

Se determinó por conveniencia porque se analizaron los expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron hospitalizados entre el 1 de enero de 2020 y el 1 de marzo de 2024. Debido a que el hospital se asignó como hospital COVID durante la pandemia, gran cantidad de pacientes se perdieron en el seguimiento, lo que impidió realizar un cálculo preciso del tamaño de la muestra.

Criterios de inclusión: pacientes con síndrome mielodisplásico, de uno y otro sexo, con citopenia en alguna de las líneas celulares y mayores de 18 años. *Criterios de exclusión:* pacientes que no contaran con las variables de interés, con los criterios diagnósticos, menores de 18 años.

Se utilizaron los criterios de diagnóstico referidos en la 5^a edición de la Clasificación de Tumores Hematolinfoideos de la Organización Mundial de la Salud: Neoplasias Mieloide e Histiocítica-Dendrítica de 2022: *Citopenias periféricas:* al menos una citopenia (anemia, neutropenia o trombocitopenia) persistente. *Displasia hematopoyética:* cambios morfológicos displásicos en al menos uno de los tres linajes mieloides (eritroide, granulocítico o megacariocítico). *Aumento de blastos:* blastos (células inmaduras) en sangre periférica o la médula ósea. *Hallazgos citogenéticos:* anomalías cromosómicas específicas u otras alteraciones citogenéticas asociadas con neoplasia mielodisplásica. *Hallazgos moleculares:* mutaciones en genes específicos (SF3B1, TP53, etc.) que pueden ser diagnósticas o de pronóstico.

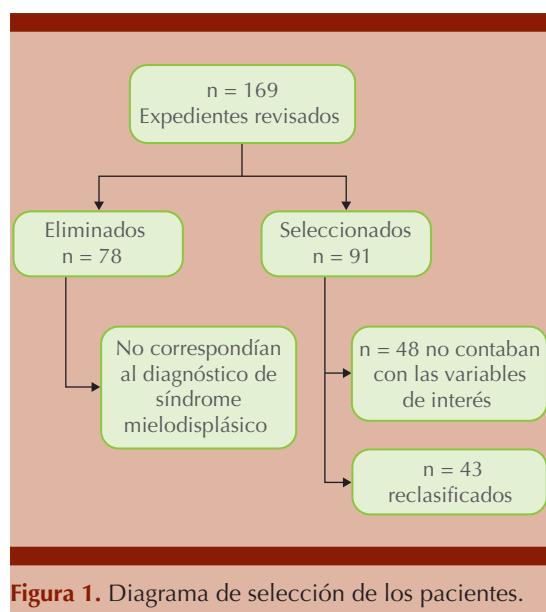


Figura 1. Diagrama de selección de los pacientes.

Análisis estadístico

Se hizo estadística descriptiva, los resultados se describen mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de desviación estándar para variables numéricas con distribución gaussiana y mediante mediana con valores mínimos-máximos o porcentajes en variables categóricas.

RESULTADOS

Se obtuvieron 43 pacientes; la relación mujer:hombre fue de 2.5:1. La mediana de edad al diagnóstico fue de 61.5 ± 16 años (límites: 17 y 88 años), independientemente del sexo.

Cuadro 1

Según la puntuación del Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica Revisada (IPSS-R) y el riesgo citogenético de los 43 pacientes incluidos, solo 36 contaban con reporte de cariotipo documentado al inicio del diagnóstico.

Los resultados de los pacientes con cariotipo ($n = 36$) se muestran en el **Cuadro 2**.

La alteración citogenética más frecuente fue la delección del cromosoma 7 que corresponde a 9.3%. La segunda más frecuente fue la translocación 9:14, que se ha asociado con trastornos linfoproliferativos de células B.

De los 43 pacientes en 5 se encontró como antecedente algún padecimiento benigno hematológico: trombocitopenia inmunitaria primaria ($n = 2$), anemia ferropénica ($n = 2$) y anemia hemolítica autoinmunitaria ($n = 1$), con evolución de, aproximadamente, dos años antes del diagnóstico de neoplasia mielodisplásica. Tres pacientes habían recibido un tipo de quimioterapia, un paciente a base de seis ciclos de R-CHOP debido a linfoma no Hodgkin de linfocitos pequeños seis años antes, un paciente con antecedente de mielotóxicos por exposición

Cuadro 1. Características epidemiológicas de los pacientes ($n = 43$)

Característica	n
Sexo	
Masculino	12
Femenino	31
Clasificación	
Síndrome mielodisplásico, anomalías genéticas definitorias	
Citogenética	4
Mutaciones	3
Síndrome mielodisplásico, morfológicamente definidas	
Con bajos blastos	18
Hipoplásico	6
Con altos blastos tipo 1	3
Con fibrosis	10
IPSS-R	
Muy bajo	6
Bajo	11
Intermedio	9
Alto	6
Muy alto	4
Riesgo citogenético	
Bueno	25
Intermedio	2
Alto	2
Muy alto	7
Comorbilidades	
Cardiopatías	2
Hepatopatías	5
Diabetes mellitus 2	6
Hipertensión arterial	8
Enfermedades gastrointestinales	4
Hipotiroidismo	2
Hemoglobinuria paroxística nocturna	2
Epilepsia	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1

de más de 10 años a solventes usados en la manicura y un paciente que trabajaba en la elaboración de productos de limpieza (nonil fenol

Cuadro 2. Frecuencia de los cariotipos identificados (n = 36)

Cariotipo	Frecuencia
46 XX, 46 XY	24
45 XY -7, 46 XY	1
45X, DEL X	1
45 XX, -7 (10) / 46 xx (4)	1
45X 9/46 X +mar(7)/ 46XY(4)	1
45X del (3)(q24)(2)/45XX-22(3)/46XX(7)	1
46XX, DEL 7(q13q36)(3) 46XX(18)	1
45XX, -5,-7,-11+ MAR	1
46XX, t9;14 (q22,p13) (7)/46, XX(15)	1
47 XX +6[3]/ 46, XX [17]	1
Hipodiploidía (4)/46 XX (16)	1
Hipoheptaploidía (4)/(46), XX(16)	1
Tetraploidía (3)/46 XX (17)	1
Sin determinar	1

etoxilado, ácido dodecil bencen sulfónico, nitrito de sodio, sosa cáustica y radiación). Había otro paciente con exposición a mostaza nitrogenada por tratamiento de síndrome nefrótico durante un año hacia 25 años.

En este estudio se agregaron los pacientes que evolucionaron a leucemia mieloide aguda, que desde su diagnóstico de neoplasia mielodisplásica con un IPSS-R de riegos alto y muy alto, la evolución fue, en promedio, de 5 meses. Cuatro pacientes fallecieron (dos se clasificaron inicialmente como síndrome mielodisplásico hipoplásico y uno de éstos fue positivo a FLT3; un síndrome mielodisplásico con blastos bajos y uno con síndrome mielodisplásico con fibrosis). Un paciente estaba en fase pos-TCPH y mantenimiento con midostaurina (inicialmente se manifestó como síndrome mielodisplásico con blastos aumentados tipo 2, con FLT3).

DISCUSIÓN

La epidemiología de la neoplasia mielodisplásica es un tema importante para entender la distri-

bución y características de esta enfermedad. En todo el mundo se ha reportado mayor incidencia en el sexo masculino, como se menciona en el estudio de Hernández y su grupo.³ Sin embargo, en este estudio, efectuado en el Hospital Juárez de México, se encontró mayor incidencia en el sexo femenino, lo que contrasta con lo reportado en otros hospitales de la Ciudad de México.¹⁶ Esta diferencia puede deberse a factores específicos de la población estudiada o a variaciones en la metodología utilizada.

En cuanto a la edad media de aparición, algunos estudios previos reportaron una edad media de 56 años. En este estudio la edad media fue de 61.5 ± 16 años, lo que es consistente con el aumento en la esperanza de vida.¹⁶ Esto sugiere que la epidemiología de la neoplasia mielodisplásica puede estar cambiando con el tiempo. Los resultados de este estudio no pueden extrapolarse a todo el país debido a la falta de estadísticas nacionales al respecto. Los estudios futuros que incluyan una muestra más grande y representativa de la población mexicana podrían proporcionar más información de la epidemiología de la neoplasia mielodisplásica en México.

La relación entre enfermedades benignas hematológicas y la neoplasia mielodisplásica es un tema de interés para entender la causa de esta enfermedad. Según Sekeres y Taylor,¹⁷ no se ha reportado una correlación significativa entre estas enfermedades y la neoplasia mielodisplásica. Sin embargo, en este estudio, el 11.4% de los pacientes tenían antecedentes de enfermedades benignas hematológicas con un periodo previo al diagnóstico de, al menos, dos años de evolución. Esto sugiere que puede haber una relación entre estos padecimientos y la neoplasia mielodisplásica.

Debido a estos resultados, consideramos que es importante llevar a cabo un estudio más amplio para investigar esta relación y determinar los factores que pueden influir en la aparición de la

neoplasia mielodisplásica en pacientes con antecedentes de enfermedades benignas hematológicas. Además, sería útil identificar los factores que ameriten la vigilancia continua de estos pacientes para detectar cualquier cambio en su condición y proporcionar un tratamiento oportuno.

Los pacientes con enfermedades benignas hematológicas (trombocitopenia inmunitaria primaria, anemia ferropénica o anemia hemolítica autoinmunitaria) pueden tener, inicialmente, manifestaciones de una neoplasia mielodisplásica con afectación de una sola línea celular. Esto es relevante porque los protocolos de estudio de estas enfermedades no siempre incluyen la toma de biopsia de médula ósea y citogenética, lo que puede encubrir una citopenia que podría evolucionar a una neoplasia mielodisplásica.

La clasificación de la neoplasia mielodisplásica en 2008¹⁸ destacó la importancia de considerar la citogenética en el diagnóstico de estas enfermedades. La falta de respuesta a tratamiento y la ausencia de estudios citogenéticos pueden dificultar el diagnóstico de una neoplasia mielodisplásica.¹⁹ Por lo tanto, es fundamental considerar la posibilidad de una neoplasia mielodisplásica en pacientes con enfermedades benignas hematológicas resistentes a tratamiento y practicar estudios citogenéticos para orientar el diagnóstico y tratamiento adecuados.

El recambio celular acelerado en enfermedades hematológicas puede ser un factor de riesgo importante de neoplasia mielodisplásica. Esto se debe a que la mutación impulsora iniciadora en una célula progenitora hematopoyética puede generar un clon local compuesto de células progenitoras mutantes y células progenitoras y precursoras hematopoyéticas anormales, lo que da inicio a la fisiopatología de la neoplasia mielodisplásica.⁵

Hace más de 20 años no era posible tener el acceso a la práctica de cariotipo como un estudio

de rutina en México. De los pocos cariotipos reportados, aproximadamente el 60% son normales, mientras que el resto no se conoce debido a la falta de reporte de la incidencia o a que no es posible la realización del cariotipo.²⁰ En población estudiada se identificó una diversidad más amplia de cariotipos que la reportada en la bibliografía.

La clasificación de riesgo es decisiva en la atención de pacientes con neoplasia mielodisplásica porque permite identificar a los que requieren un tratamiento más específico y agresivo. En este estudio, el 27.7% de los casos mostraron un IPSS-R de riesgo alto y muy alto, lo que sugiere que estos pacientes pueden beneficiarse de terapias blanco o trasplante, que se consideran, actualmente, de primera línea.²⁰ La secuenciación masiva y la técnica de secuenciación de nueva generación pueden proporcionar información valiosa de la biología del tumor y guiar el tratamiento, lo que puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.²⁰

El análisis de los pacientes con IPSS-R alto y muy alto riesgo con neoplasia mielodisplásica reveló que el 80% tenía cariotipo complejo con más de tres aberraciones cromosómicas, lo que sugiere que la complejidad citogenética es un factor de riesgo significativo en esta población. La delección del 7 fue una de las aberraciones cromosómicas más relevantes, correspondiendo al 30% de los casos. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con neoplasia mielodisplásica de alto riesgo y destacan la importancia de la citogenética en la identificación de pacientes que requieren un tratamiento más agresivo o experimental.

CONCLUSIONES

La neoplasia mielodisplásica en México ha mostrado un comportamiento epidemiológico diferente al documentado en la bibliografía

internacional, con hallazgos de enfermedades hematológicas benignas previas al diagnóstico que no se habían reportado. La falta de recursos para establecer un diagnóstico completo y seguimiento adecuado en diversos lugares de México impide la comprensión adecuada de esta enfermedad. Por lo tanto, se requieren estudios multicéntricos con mayor cantidad de pacientes para obtener una visión más completa de la epidemiología y el comportamiento de la neoplasia mielodisplásica en México, lo que puede ayudar a mejorar la práctica clínica y la investigación futura.

Limitaciones

Aunque el estudio tiene limitaciones debido a su diseño retrospectivo y la falta de estudios citogenéticos y moleculares en la mayoría de los casos, los resultados obtenidos son interesantes y abren líneas de investigación para evaluar la relación entre los factores de riesgo, los antecedentes de importancia y los hallazgos citogenéticos y moleculares en la población mexicana con neoplasia mielodisplásica. La pérdida de seguimiento debido a la pandemia por COVID-19 y otros factores también limitaron nuestra capacidad para seguir a los pacientes de manera adecuada. Sin embargo, este estudio puede ser el punto de partida para futuras investigaciones prospectivas y más completas que ayuden a mejorar nuestra comprensión de esta enfermedad en la población mexicana.

Aspectos éticos

En el protocolo de investigación se obtuvo la información exclusivamente de los expedientes clínicos de pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos. Fue aprobado por la Dirección de Investigación y Enseñanza con registro HJM 036/24-R. Los datos se mantendrán resguardados, lo que garantiza la confidencialidad de la información; los datos se reportan en conjunto, por lo que no podrán identificarse los casos de manera individual.

Financiamiento

No aplica financiamiento externo o interno, la realización de este estudio de investigación no generó costos adicionales para el paciente o la institución.

Declaración de conflictos de interés

Este estudio no tiene conflicto de interés.

Declaraciones de autoría

SSCO redactó el manuscrito; todos los autores proporcionaron aportes intelectuales, revisaron críticamente y aceptaron las recomendaciones de orientación. Todos los autores aprobaron el documento final y declaran que es un artículo original.

REFERENCIAS

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
2. Jimenez SI. Myelodysplastic syndrome A challenge in clinical medicine-hematology. *Acta Médica Colombiana* 2016; 41 (1): 16-18.
3. Hernández-Sómerson MA, Huertas-Rodríguez G, Medina-Lee LD, et al. Síndromes mielodisplásicos: una actualización para el médico no hematólogo. *Med Int Mex* 2022; 38 (2): 366-377. <https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.3925>
4. Diagnóstico y tratamiento del síndrome mielodisplásico, México: Secretaría de Salud, 2009.
5. Cazzola, M. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020; 383 (14): 1358-1374. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1904794>
6. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haemato-lymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36 (7): 1703-1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
7. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120 (12): 2454-65. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>
8. Haase D, Stevenson KE, Neuberg D, et al. International Working Group for MDS Molecular Prognostic Committee. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. *Leukemia* 2019; 33 (7): 1747-1758. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0351-2>

9. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med* 2020; 26 (10): 1549-1556. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1008-z>
10. Fattizzo B, Ireland R, Dunlop A, et al. Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. *Leukemia* 2021; 35 (11): 3223-3231. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01190-9>
11. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: Evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110: 4385-4395. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-082404>
12. Zini G. Diagnostics and prognostication of myelodysplastic syndromes. *Ann Lab Med* 2017; 37 (6): 465-474. <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.6.465>
13. Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008; 87 (7): 515-26. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0483-y>
14. Montalban G, Garcia G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. Wiley AJH. Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas 2018 (93): 129-147. <https://doi.org/10.1002/ajh.24930>
15. Valent P, Orazi A, Steensma DP, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget* 2017; 8 (43): 73483-73500. <https://doi.org/10.18633/oncotarget.19008>
16. Zamora-Pérez E, López-Karpovitch X. Factores predictivos de respuesta hematológica en adultos con síndrome mielodisplásico (SMD) tratados con ciclosporina A (CSA). *Gac Méd Méx* 2015; 151 (3): 345.
17. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: a review. *JAMA* 2022; 328 (9): 872-880. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.14578>
18. Steensma DP. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 645-55. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.645>
19. Malcovati L, Galli A, Travaglino E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood* 2017; 129 (25): 3371-3378. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-763425>
20. Castellanos Arias, G. Síndromes mielodisplásicos: aportación del análisis genético NGS (Bachelor's thesis).

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.16

Enfermedad de Gaucher

Gaucher's disease.

Sahian Flores Guerrero, Fernando Romero Aguilar, Ana Lucía Luna Sada, Pablo Adán Vacio Marrufo, Rafael Cabrales García, Sergio Armando Flores Carranza

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Gaucher es un trastorno lisosomal poco frecuente, caracterizado por citopenias, hepatosplenomegalia, alteraciones óseas y retraso del crecimiento. El diagnóstico se confirma mediante pruebas enzimáticas y genéticas que evidencian deficiencia de β -glucocerebrosidasa y mutaciones en el gen GBA. El tratamiento de elección es la terapia de reemplazo enzimático.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 7 años con antecedente de epistaxis, trombocitopenia y visceromegalia. La biopsia de médula ósea mostró células compatibles con enfermedad por depósito lisosomal. Se confirmó enfermedad de Gaucher mediante deficiencia enzimática, concentraciones elevadas de liso-Gb1 y la identificación de variantes patogénicas bialélicas en el gen GBA.

CONCLUSIONES: La enfermedad de Gaucher con frecuencia se subdiagnostica. Su reconocimiento clínico es decisivo, especialmente en pacientes pediátricos con trombocitopenia e hiperesplenismo no explicados. El diagnóstico y tratamiento temprano mejoran el pronóstico y la calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Gaucher; deficiencia de β -glucocerebrosidasa; citopenia; esplenomegalia.

Abstract

BACKGROUND: Gaucher's disease is a rare lysosomal disorder characterized by cytopenias, hepatosplenomegaly, bone abnormalities, and growth delay. Diagnosis is confirmed through enzymatic and genetic testing showing β -glucocerebrosidase deficiency and GBA gene mutations. Enzyme replacement therapy is the treatment of choice.

CLINICAL CASE: A 7-year-old female patient with a history of epistaxis, thrombocytopenia, and visceromegaly. Bone marrow biopsy revealed cells compatible with a lysosomal storage disorder. Gaucher's disease was confirmed by enzymatic deficiency, elevated liso-Gb1 levels, and biallelic pathogenic variants in the GBA gene.

CONCLUSIONS: Gaucher's disease is frequently underdiagnosed. Early clinical recognition is essential, especially in pediatric patients with unexplained thrombocytopenia and hypersplenism. Prompt diagnosis and treatment improve prognosis and quality of life.

KEYWORDS: Gaucher's disease; β -glucocerebrosidase deficiency; Cytopenia; Splenomegaly.

Medicina interna, Hospital General de Zacatecas 26, ISSSTE, Zacatecas, México.

Recibido: 16 de junio 2024

Aceptado: 25 de mayo 2025

Correspondencia

Sahian Flores Guerrero
fsahian376@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Flores-Guerrero S, Romero-Aguilar F, Luna-Sada AL, Vacio-Marrufo PA, Cabrales-García R, Flores-Carranza SA. Enfermedad de Gaucher. Hematol Méx 2025; 1: 1-7.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Gaucher es un trastorno por depósito lisosomal de herencia autosómica recesiva,¹ causada por mutaciones en el gen *GBA1*, en el cromosoma 1q21,² descrita en 1882 por Philippe Charles Ernest Gaucher. Su incidencia en la población general se estima entre 1 por cada 50,000 a 100,000 individuos, con una prevalencia mayor en la población judía askenazí, donde puede alcanzar 1 por cada 850 nacimientos.¹

La enfermedad de Gaucher es ocasionada por deficiencia en la actividad de la β-glucosidasa ácida, que escinde el enlace β-glucosídico de la glucosilceramida (intermediario normal del catabolismo de glicolípidos a ceramida y glucosa),³ lo que conduce a la acumulación de glucocerebrósido en las células del sistema macrófago-monocito,³ causando citopenias, hepatoesplenomegalia, alteraciones en el sistema nervioso central e infiltración de médula ósea, generando osteopenia, fracturas patológicas, osteoesclerosis (aumento anormal de la densidad ósea), osteonecrosis (muerte del tejido óseo), crisis óseas (episodios agudos de dolor intenso y súbito óseo) y retraso en el crecimiento.⁴ Además suele asociarse con pubertad retrasada⁵ y deformidad en matraz de Erlenmeyer (alteración morfológica de huesos largos, donde la metáfisis muestra un ensanchamiento anómalo y la transición entre diáfisis y metáfisis es más amplia).⁶

Según su manifestación clínica, la enfermedad de Gaucher se clasifica en tres tipos: el 1 (no neuropático) es el más frecuente y se caracteriza por manifestaciones sistémicas variables sin afectación del sistema nervioso central. El tipo 2 (neuropático agudo) es una forma rara y agresiva, con disfunción neurológica grave y esperanza de vida generalmente menor a dos años).³ Por último, el tipo 3 (neuropático subagudo o crónico), el segundo en frecuencia, se manifiesta por ataxia, movimientos sacádicos oculares, crisis

epilépticas, infiltración de válvulas cardíacas y cifosis.⁷

El diagnóstico se confirma a través de pruebas enzimáticas o genéticas basadas en sangre. No obstante, la falta de conocimiento de los servicios de diagnóstico disponibles, junto con las limitaciones en su accesibilidad y costo, suelen excluir estas pruebas del análisis sanguíneo rutinario.⁸

En la actualidad existen dos enfoques para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher: la terapia de reemplazo enzimático y la de reducción de sustrato. Esta última reduce la cantidad de glucoceramida al inhibir su síntesis, mientras que la terapia de reemplazo enzimático se dirige contra los macrófagos y aumenta la descomposición de los glicolípidos acumulados, por lo que es eficaz en el tratamiento de las complicaciones viscerales y hematológicas.⁴

La terapia de reemplazo enzimático se recomienda para todos los niños y adolescentes con enfermedad de Gaucher tipos 1 y 3, y se considera una alternativa para adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1. Sin embargo, se ha demostrado que estas terapias no detienen ni ralentizan el avance de las manifestaciones neurológicas.⁵

Los objetivos generales de la terapia incluyen: normalizar las concentraciones de hemoglobina, aumentar las plaquetas por encima de 100,000/mm³, reducir la visceromegalia, prevenir la enfermedad pulmonar y las complicaciones óseas.⁶ Además, se busca optimizar los *PROMs* (*patient-reported outcome measures*) que incluye: calidad de vida, grado de fatiga y participación social.⁹ Éstos reflejan la autopercepción del paciente y se reconocen como elementos decisivos en la evaluación integral de la enfermedad,⁹ aportando información valiosa para la toma de decisiones clínicas, el desarrollo de directrices y la formación de políticas de salud.¹⁰

En México, según el artículo 224 Bis de la Ley General de Salud, se consideran enfermedades raras las que tienen una prevalencia no mayor a 5 personas por cada 10,000 habitantes.¹¹

Actualmente en México se incluyen 23 padecimientos en la categoría de enfermedades raras; en 2017 se incluyó a la enfermedad de Gaucher con el código ER520170704E752.¹¹

Se comunica el caso de una paciente diagnosticada con enfermedad de Gaucher. Este reporte de caso se hizo siguiendo los principios éticos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del tutor legal de la paciente para el manejo clínico, la recolección de datos y su publicación, garantizando la confidencialidad y anonimato de la información presentada.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 7 años, sin antecedentes patológicos relevantes, que acudió a consulta de hematología pediátrica en medio particular debido a episodios recurrentes de epistaxis y trombocitopenia. Se diagnosticó trombocitopenia inmunitaria primaria y se inició tratamiento con esteroide y azatioprina. Tras seis meses de tratamiento sin una mejoría clínica significativa, la paciente fue referida a nuestra unidad para evaluar opciones diagnósticas y terapéuticas alternativas.

A la exploración física la paciente no mostró datos de retraso en el crecimiento. Se identificó hepatomegalia, con un borde hepático palpable a 3 cm por debajo del reborde costal, y esplenomegalia, con el polo inferior próximo a los cuadrantes abdominales inferiores. En términos neurológicos, estaba alerta, con pupilas simétricas y normorreactivas, movimientos oculares preservados, sin alteraciones en los nervios del cráneo. El sistema motor y sensitivo eran nor-

males, reflejos de estiramiento muscular (++) de manera global, sin ataxia ni reflejos patológicos.

Los estudios de laboratorio mostraron los siguientes resultados: hemoglobina 12.2 g/dL, hematocrito 36.3%, volumen corpuscular medio 76 fL, leucocitos $4.1 \times 10^9/L$, neutrófilos $2.05 \times 10^9/L$, plaquetas $71,000/mm^3$, prueba de Coombs directa negativa, deshidrogenasa láctica 198 U/L, ferritina 180 ng/mL, serología negativa para síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos y lupus eritematoso sistémico. La prueba de fragilidad osmótica y la electroforesis de hemoglobina se habían practicado inicialmente y fueron normales. El ultrasonido abdominal mostró hepatomegalia y esplenomegalia, con longitud esplénica de 14.28 cm.

El estudio de la biopsia de médula ósea de la cresta ilíaca derecha (**Figura 1**) reportó enfermedad por depósito lisosomal, con celularidad del 90%, relación mieloide-eritroide de 3:1 y ma-

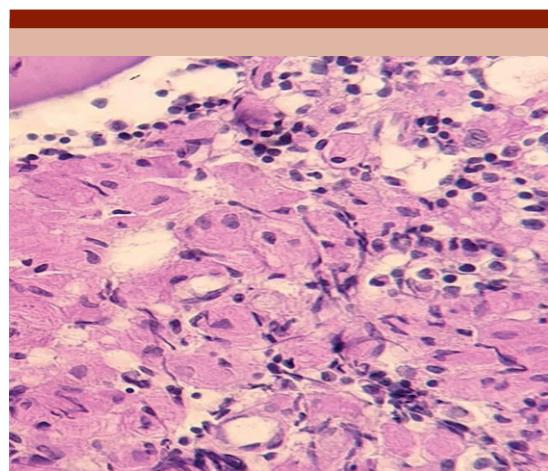


Figura 1. Corte histopatológico de médula ósea de la cresta ilíaca de la paciente con enfermedad de Gaucher. Se identifican células de Gaucher, caracterizadas por un citoplasma fibrilar con apariencia arrugada. Estas células se observan en la matriz del tejido, lo que refleja la acumulación anómala de glucocerebrósidos. Tinción de hematoxilina-eosina, 400x.

duración adecuada de las tres líneas celulares, así como células de Gaucher, caracterizadas por un citoplasma fibrilar con apariencia arrugada. No se llevó a cabo un estudio de imagen enfocado al hueso debido a la ausencia de dolor óseo o signos característicos de crisis ósea.

La actividad enzimática de β -glucocerebrosidasa se encontró disminuida a concentraciones menores de 1 $\mu\text{mol/L/hora}$ (valor de referencia $>4.1 \mu\text{mol/L/hora}$), mientras que la concentración de liso-Gb1 estaba significativamente elevada: 473 ng/mL (valor de referencia $< 6.8 \text{ ng/mL}$).

Además, se identificaron dos variantes patogénicas en el gen GBA; se consideró un estado de heterocigoto compuesto:

1. GBA c.1226A>G, p.(Asn409Ser).
2. GBA c.1448T>G, p.(Leu483Arg).

Estos hallazgos confirmaron el diagnóstico genético de enfermedad de Gaucher.

Se inició terapia de reemplazo enzimático con talíglucerasa alfa y se refirió a consejo genético. Además, se trabajó en conjunto con el servicio de psicología para evaluar el efecto socioemocional de la enfermedad y el tratamiento indicado.

DISCUSIÓN

Dificultades en el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher

Los trastornos por depósito lisosomal son poco frecuentes, por lo que se requiere un esfuerzo especial para reconocerlos y tratarlos.³

La enfermedad de Gaucher suele ser mal diagnosticada, situación relacionada con la falta de conocimiento de la enfermedad, su heterogeneidad fenotípica y la coexistencia de síntomas inespecíficos o leves.⁵

En algunos casos, los datos clínicos se limitan a manifestaciones óseas, lo que contribuye al diagnóstico tardío y aumenta el riesgo de complicaciones óseas irreversibles.¹²

En la paciente del caso, la confirmación del diagnóstico tomó, aproximadamente, un año. Sin embargo, los estudios previos han reportado un tiempo promedio para el diagnóstico de cuatro años. Además, las estadísticas indican que uno de cada seis pacientes experimenta un retraso de siete años o más antes de recibir un diagnóstico definitivo.⁵

Algoritmos diagnósticos y enfoque óseo

En 2020 Oliver y su grupo propusieron el proyecto BIG (*Bone Involvement in Gaucher Disease*), centrado en facilitar el diagnóstico temprano en pacientes con manifestaciones predominantemente óseas. Incluye un algoritmo que contempla los siguientes signos: osteomielitis, crisis ósea, dolor óseo, fracturas recurrentes y necrosis ósea avascular.¹² Ese programa puede ser de ayuda para evitar retrasos en el diagnóstico. No se aplicó en la paciente del caso por ausencia de síntomas osteoarticulares.

Correlación genotipo-fenotipo e importancia del diagnóstico oportuno

En una cohorte México-España, publicada en 2021, se identificó que la enfermedad de Gaucher tipo 1 era la más prevalente entre la población mexicana.³

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden ser variables. Chiong y colaboradores¹³ estudiaron las manifestaciones clínicas, bioquímicas y genotípicas de 14 niños filipinos con enfermedad de Gaucher entre 2003 y 2017. Los pacientes con esta variante mostraron hepatoesplenomegalia y episodios de sangrado, pero ninguno mostró anomalías en los movimientos oculares, fracturas patológicas o

dolor óseo. No se observó epilepsia, retraso en el neurodesarrollo o discapacidad intelectual.¹ Estos hallazgos coinciden con los datos clínicos de la paciente del caso, quien cursó con hepatosplenomegalia y epistaxis, pero sin crisis óseas ni alteraciones neurológicas.

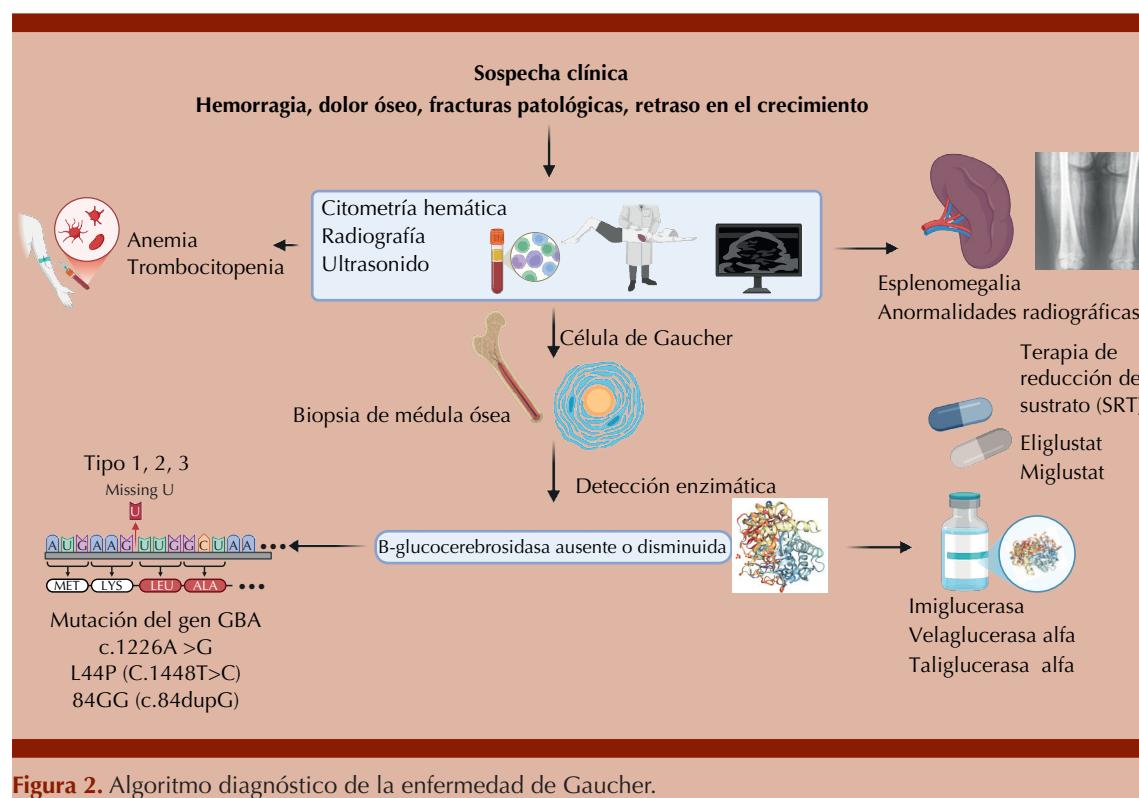
El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher requiere la presencia de las células de Gaucher (macrófagos cargados de material lipídico) en el estudio histopatológico,¹⁴ así como la demostración de una deficiencia en la actividad de la β -glucocerebrosidasa, variantes bialélicas patogénicas en el gen GBA, o ambas.⁵

Se han encontrado más de 300 mutaciones del gen GBA asociadas con la enfermedad de Gaucher. Las más frecuentes son: c.1226A>G (p.Asn409Ser), reportada en la paciente del caso, y c.1448T>C (p.Leu483Pro), que representan del

60 al 75% de las mutaciones asociadas con la enfermedad de Gaucher.¹⁵

La mutación c.1226A>G se relaciona, principalmente, con la enfermedad de Gaucher tipo 1 y su presentación homocigótica suele observarse en fenotipos más leves. La mutación c.1448T>C se asocia con los tipos 2 y 3 de la enfermedad; su variante homocigótica se relaciona con fenotipos más graves y de peor pronóstico.¹⁵ Las mutaciones c.680A>G y c.1180G>T están vinculadas con la forma neuropática tipo 3.¹⁵

El diagnóstico temprano de la enfermedad de Gaucher es decisivo para disminuir las complicaciones hematológicas, óseas y viscerales. Los niños que inician la terapia antes de la primera década de la vida cursan un inicio de pubertad normal, en contraste con el inicio tardío, que se vincula con pubertad retrasada.⁴



Tratamiento y pronóstico

La disponibilidad de la terapia de reemplazo enzimático ha modificado significativamente el panorama de los pacientes con enfermedad de Gaucher.⁷ Si bien alivia las manifestaciones somáticas de la enfermedad de Gaucher tipos 1 y 3, se ha demostrado que no tiene efecto directo en el daño del sistema nervioso central, por lo que no se recomienda en la enfermedad de Gaucher tipo 2.⁵

La terapia de reemplazo enzimático debe iniciarse de forma inmediata después del diagnóstico en todos los niños y adolescentes sintomáticos con enfermedad de Gaucher tipo 1 o 3.⁵ Su administración es bien tolerada, los efectos adversos son leves, transitorios y no requieren la interrupción del tratamiento.⁵

En 2020 Torralba y su grupo hicieron una revisión para actualizar y estandarizar el tratamiento oral en adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1; la dispepsia, el dolor de cabeza y abdominal fueron los eventos adversos más frecuentes.⁶

La esperanza de vida en individuos con enfermedad de Gaucher tipo 1 se ha reportado como una década menor a la de la población general. Sin embargo, este pronóstico ha mejorado significativamente tras la aparición de la terapia de reemplazo enzimático y el diagnóstico oportuno.⁵

Efecto psicosocial y perspectiva nacional

La enfermedad de Gaucher puede afectar el funcionamiento físico diario del paciente, con repercusión en la vida escolar, social y familiar. Se han descrito síntomas como baja autoestima, ira y ansiedad o depresión vinculados con la fatiga crónica y las limitaciones propias de la enfermedad.¹⁶

En México, el último reporte epidemiológico de la enfermedad de Gaucher lo publicaron en 2011 Carbajal y su grupo en el Instituto Nacional de Pediatría, con un registro de 63 pacientes.¹⁷ Hasta la fecha, no existen reportes epidemiológicos más recientes publicados en México, lo que subraya la importancia de compartir casos clínicos como éste, para contribuir al conocimiento y tratamiento de esta enfermedad en nuestra población.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Gaucher es un trastorno por depósito lisosomal poco frecuente y subdiagnosticado en nuestra población. Reconocer la heterogeneidad de su manifestación clínica es fundamental para el diagnóstico y tratamiento oportunos. Sugerimos la capacitación médica continua, dirigida a pediatras y médicos generales, enfocada en la atención de pacientes con citopenias y visceromegalias no explicadas. Asimismo, proponemos desarrollar campañas de concientización digital, mediante la difusión de materiales breves e infografías en plataformas profesionales y redes sociales, que resalten los signos de sospecha clínica. Finalmente, sugerimos establecer convenios entre hospitales públicos y laboratorios especializados, con el fin de facilitar el acceso a pruebas enzimáticas y genéticas en pacientes con trombocitopenia de causa incierta, lo que podría reducir significativamente el retraso diagnóstico en regiones subatendidas. A pesar de que las manifestaciones neurológicas son menos frecuentes, insistimos en la importancia del seguimiento a largo plazo de pacientes con enfermedad de Gaucher asociada con la mutación c.1448T>C.

Para los interesados en profundizar en el conocimiento molecular y genético de esta enfermedad, proporcionamos los códigos OMIM asociados: 230800, 230900, 231000, 231005, 608013 y 610539.

REFERENCIAS

1. Herráez-Albendea MM, Fernández-Cofrades EG, Jarilla-Fernández MC, Jiménez-Burgos F. Enfermedad de Gaucher: a propósito de un caso. *Reumatol Clin* 2017; 13 (4):242-3. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.03.010>
2. Drellichman GI, Fernández Escobar N, Soberon BC, et al. Long-read single molecule real-time (SMRT) sequencing of GBA1 locus in Gaucher disease national cohort from Argentina reveals high frequency of complex allele underlying severe skeletal phenotypes: Collaborative study from the Argentine Group for Diagnosis and Treatment of Gaucher Disease. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 29: 100820. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100820>
3. Silva García R, de Frutos LL, Arreguin EÁ, et al. Gaucher Disease: Identification and novel variants in Mexican and Spanish patients. *Arch Med Res* 2021; 52 (7): 731-7. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.10.005>
4. Belmatoug N, Rocco MD, Fraga C, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med* 2017; 37: 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.10.001>
5. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, et al. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Mol Genet Metab* 2022; 136 (1): 4-21. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.05.001>
6. Torralba-Cabeza MÁ, Morado-Arias M, Pijierro-Amador A, et al. Recommendations for oral treatment for adult patients with type 1 Gaucher disease. *Rev Clínica Esp (Engl Ed)* 2022; 222 (9): 529-42. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2022.05.007>
7. Andrade-Campos M, Alfonso P, Irún P, et al. Diagnosis features of pediatric Gaucher disease patients in the era of enzymatic therapy, a national-base study from the Spanish Registry of Gaucher Disease. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 84. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0630-4>
8. Mehta A, Kuter DJ, Salek SS, et al. Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative. *Intern Med* 2019; 49 (5): 578-91. <https://doi.org/10.1111/imj.14266>
9. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2017; 68: 203-8. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.12.003>
10. Feng J, Gao Z, Shi Z, et al. Patient-reported outcomes in Gaucher's disease: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18 (1): 244. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02747-3>
11. Consejo de Salubridad General (México). Listado de enfermedades raras [Internet]. Ciudad de México: Gobierno de México; [citado 2025 mar 29]. Disponible en: <https://www.gob.mx/csg/articulos/listado-de-enfermedades-raras>
12. Oliver B, González DC, Rozenfeld P, Ferrari E, Gutiérrez G. Diagnóstico temprano de enfermedad de Gaucher mediante detección de manifestaciones óseas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2020; 54 (4): 635-41.
13. Chiong MAD, Racoma MJC, Abacan MAR. Genetic and clinical characteristics of Filipino patients with Gaucher disease. *Mol Genet Metab Rep* 2018; 15: 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.03.010>
14. López de Frutos L, Almeida F, Murillo-Saich J, et al. Serum phospholipid profile changes in Gaucher disease and Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (18): 10387. <https://doi.org/10.3390/ijms231810387>
15. Lepe-Balsalobre E, Santotoribio JD, Nuñez-Vazquez R, et al. Genotype/phenotype relationship in Gaucher disease patients. Novel mutation in glucocerebrosidase gene. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58 (12): 2017-24. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0720>
16. Remor E, Baldellou A. Health-related quality of life in children and adolescents living with Gaucher disease and their parents. *Health Psychol Behav Med* 2018; 6 (1): 79-92. <https://doi.org/10.1080/21642850.2018.1462705>
17. Carballo-Rodríguez L, Voirol-García A, Mora-Magaña I. Epidemiología de la enfermedad de Gaucher en México. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32 (5): 277-80.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.25

La prueba χ^2 en el área de la salud

χ^2 test in health area.

Amado Jiménez Ávila,^{1,2} Cinthia Denisse Pérez Carrillo,² Dilan Daniel Guerra Zepeda²

Resumen

La prueba χ^2 se usa comúnmente para el análisis de variables cuantitativas o categóricas en conjuntos de datos en los que las observaciones se agrupan en categorías. Esta prueba evalúa las diferencias estadísticas entre un evento o enfermedad y una exposición asociada. En las ciencias de la salud, se aplica con frecuencia para analizar enfermedades comparando porcentajes esperados y observados. La hipótesis nula (H_0) no plantea diferencias entre los porcentajes observados y esperados, mientras que la hipótesis alternativa sugiere una diferencia significativa. Este artículo proporciona una visión general de la prueba χ^2 , sus principios fundamentales, los criterios para la selección de variables y sus posibles aplicaciones en la investigación en ciencias de la salud.

PALABRAS CLAVE: Ciencias de la salud; análisis cuantitativo; diferencias estadísticas; hipótesis nula.

Abstract

The χ^2 test is commonly used for the analysis of quantitative or categorical variables in datasets where observations are grouped into categories. This test evaluates statistical differences between an event or illness and an associated exposure. In the health sciences, it is frequently applied to analyze diseases by comparing expected and observed percentages. The null hypothesis (H_0) posits no difference between observed and expected percentages, while the alternative hypothesis suggests a significant difference. This article provides an overview of the χ^2 test, its fundamental principles, the criteria for variable selection, and its potential applications in health science research.

KEYWORDS: Health sciences; Quantitative analysis; Statistical differences; Null hypothesis.

¹ Universidad de la Salud del Estado de Puebla (USEP), México.

² Estudiante de maestría en Ciencias en Epidemiología, Instituto Nacional de Salud Pública.

Recibido: 3 de marzo 2025

Aceptado: 14 de abril 2025

Correspondencia

Amado Jiménez Ávila
j_avila_87@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Jiménez-Ávila A, Pérez-Carrillo CD, Guerra-Zepeda DD. La prueba χ^2 en el área de la salud. Hematol Méx 2025; 1: 1-6.

INTRODUCCIÓN

La χ^2 de Pearson es una prueba estadística de contraste de hipótesis que se aplica para analizar datos recogidos en forma de número de observaciones de cada categoría; sirve para analizar variables cuantitativas o categóricas y para comparar proporciones (porcentajes). Se requiere una cantidad suficiente de observaciones para que sea válida (limitación de la prueba).¹ Tiene como objetivo evaluar el comportamiento del fenómeno esperado contra el comportamiento real.² Forma parte de una familia de distribuciones, donde cada distribución se define por los grados de libertad. Este tipo de prueba se considera de bondad de ajuste de las frecuencias observadas a las frecuencias que se esperarían si los datos fueran generados bajo alguna hipótesis general.³ Este tipo de prueba se requiere con frecuencia en la práctica de la investigación y desarrollo de diversas áreas donde existen conjuntos de datos reales.

La distribución de χ^2 es una familia de distribuciones que se usa para probar la asociación entre dos variables y para evaluar en qué medida se ajusta la distribución de frecuencia medida con los datos de una muestra.⁴

ANTECEDENTES

La prueba χ^2 es una de las pruebas de hipótesis más antiguas; la inventó Karl Pearson (1857-1936) a principios del siglo XX. Es el exponente de la escuela estadística anglosajona y autor de esta distribución y de la revista *Biometrika*.⁵ Pearson encontró una distribución asintótica cuando se conocen los parámetros, pero al tener parámetros desconocidos y reemplazarlos por sus estimativos, la distribución asintótica era la misma. Fisher introdujo la noción de grados de libertad y su teoría de máxima verosimilitud que Pearson nunca aceptó porque él usaba el método de momentos, permitiendo encontrar la distribución asintótica correcta de la χ^2 con

parámetros desconocidos. La aplicación de la χ^2 en la inferencia estadística forma parte de los 20 descubrimientos del siglo XX; se considera la epifanía de la disciplina (estadística). Sir Ronald Aylmer Fisher (1890-1962), cuyas ideas y conceptos consolidaron el estado científico de la estadística, le hizo correcciones.

En el campo de la hematología, la prueba χ^2 se ha utilizado para estudios de asociación genética, para identificar la relación entre polimorfismos genéticos y trastornos hematológicos. Se hizo un estudio de casos y controles que incluyó 98 casos de leucemia mieloide aguda y 112 controles sanos; los polimorfismos rs1799930 y rs1799931 del gen NAT2 se genotiparon por secuenciación directa. Se hizo la prueba χ^2 para comparar las diferencias en la distribución de genotipos y alelos entre los grupos; los hallazgos sugirieron que los polimorfismos del gen NAT21799931 se asociaron con menor riesgo de leucemia mieloide aguda y, probablemente, sea un factor protector contra ésta.⁶ En el área de la hematología el investigador observa los hechos de la práctica clínica sobre los que formula una pregunta para determinar el efecto causa-consecuencia.⁷

Fundamentos de la prueba

En la rama de las ciencias de la salud es frecuente trabajar con variables cualitativas o categóricas. Estas variables se expresan en proporciones o porcentajes a diferentes niveles de categorías de una variable.⁸ Un ejemplo de ello enfocado a ciencias de la salud sería la proporción de pacientes que requieren ingreso hospitalario; esta variable sería dicotómica nominal debido a que se categoriza en si ingresan o no ingresan.⁹

La prueba χ^2 analiza y compara la relación entre las variables mencionadas. Específicamente, compara las diferencias entre los porcentajes esperados y los observados sobre el supuesto de las hipótesis:

H_0 : "Igualdad entre la distribución de los datos en las dos variables" ($fo = fe$). En palabras coloquiales: las diferencias entre las frecuencias observadas y las esperadas son muy pequeñas y, por ello, el estadístico χ^2 también tendrá un valor pequeño.

H_a : "Ausencia de igualdad" ($fo \neq fe$). Es decir, que el estadístico χ^2 también tendrá un valor bastante grande y, por ende, las diferencias serán grandes. Esto indica que el azar no es la razón que explica las diferencias.

Expresión inicial de donde parte la prueba χ^2 de Pearson:

$$\chi^2 = \frac{\sum (fo - fe)^2}{fe}$$

Fo: Frecuencia observada de cada categoría.

Fe: Frecuencia esperada de cada categoría y se define como la suma de las frecuencias de todas las categorías o número de categorías.

Supuestos: cumplimiento para el uso de χ^2 en relación con sus variables

1. Medida en escala nominal.
2. De naturaleza discreta (números enteros, no fraccionarios).
3. Debe ser dicotómica o admitir una determinada cantidad de categorías.
4. Cuando las frecuencias esperadas son menores a 5 (< 5) en un 25% de los casos se puede causar una alteración en el resultado obtenido. Por ello, si esto sucede, no se aconseja el uso de χ^2 .⁹

Prueba de bondad de ajuste

La prueba de bondad de ajuste compara las frecuencias observadas con las esperadas bajo una distribución teórica específica. Se utiliza para evaluar si un conjunto de datos sigue una

distribución particular; a esto se le llama evaluar la bondad de ajuste.¹⁰

Primero se definen las hipótesis de estudio, se usa la hipótesis nula y la alterna.

H_0 : ($fo = fe$)

H_a : ($fo \neq fe$)

Después, mediante la tabla de contingencia se calculan las frecuencias esperadas, la prueba χ^2 , los grados de libertad y, finalmente, se hacen las comparaciones entre el valor obtenido de la prueba χ^2 y el valor crítico para rechazar o no la H_0 .

El **Cuadro 1** representa una tabla de contingencia en la que se analiza qué son las frecuencias observadas, las esperadas, las marginales y los grados de libertad.

Frecuencias observadas

Cantidad de veces que se presenta la combinación de niveles (categorías) de cada variable 1 y 2. En este caso están representadas por las letras a, b, c, y d y las celdas de color amarillo.

Frecuencias esperadas

Son el resultado de dividir el producto de cada marginal de fila y columna por el total de las frecuencias observadas.

Frecuencias marginales

Son la suma por filas y columnas de las frecuencias observadas; en el ejemplo están representadas por las celdas de color rosa (fila) y verde (columna).

Grados de libertad

Es el producto de la cantidad de filas menos uno por la cantidad de columnas menos uno, es decir, $GL = [(filas-1) * (columnas-1)]$.^{8,9}

Cuadro 1. Representación de la distribución de las características de χ^2 en una tabla de 2 x 2, basada en Rodríguez Sabiote (2007)⁹

		Variable 2			
		Categoría (variable 2)		Marginales	
Variable 1	Categoría (variable 1)	X	Y		
	X	a	b	Marginal horizontal fila 1	
	Y	c	d	Marginal horizontal fila 2	
Marginales		Marginal vertical columna 1	Marginal vertical columna 2	Total	

Selección de variables

En el ambiente clínico la selección de variables puede darse por el desenlace de un trastorno o enfermedad de forma categórica. Un ejemplo es el dolor de cabeza que puede clasificarse en diferentes grados; aun así, si la medida de la variable es cuantitativa, por ejemplo, la presión arterial, puede clasificarse en una categoría como hipertensión sí o no según el punto de corte que se asigne. Esto quiere decir que cualquier variable puede categorizarse siempre y cuando existe una plausibilidad biológica o esté sustentada en la bibliografía.

Para la prueba χ^2 es necesario generar la hipótesis de investigación de las variables que queremos relacionar, por ejemplo: "El consumo de sal se asocia con la hipertensión". Observamos que las variables de la hipótesis son el consumo de sal y la hipertensión, donde el consumo de sal es la exposición y la hipertensión es el desenlace. Aunque el consumo de sal se mide de forma cuantitativa, pueden categorizarse los datos en alto consumo de sal y bajo consumo de sal según el punto de corte que se le asigne; al igual que en la hipertensión, el punto de corte es una presión arterial mayor a 140-90 mmHg.¹¹ Categorizar las variables permite interpretar cómo los diferentes grados de consumo de sal afectan la prevalencia de la hipertensión, lo que proporciona información para intervenciones en salud.

Cómo se realiza la prueba

Lo más importante es hacer la tabla de contingencia para identificar a los sujetos según la existencia o ausencia de la hipertensión o el consumo de sal; es decir, cuántos pacientes tienen hipertensión con un consumo alto de sal, quiénes no tienen hipertensión con un bajo consumo de sal, quiénes no tienen hipertensión con un alto consumo de sal y, por último, quiénes no tienen hipertensión con un consumo alto de sal.

El **Cuadro 2** muestra un ejemplo hipotético.¹¹

Para la χ^2 primero debemos calcular los valores esperados de cada una de las celdas con las siguientes fórmulas:

$$\text{Valores esperados celda } a = \frac{e * g}{\text{Total}} = \frac{60 * 65}{125} = 31.2$$

Cuadro 2. Elaboración de la tabla de contingencia con datos hipotéticos

Hipertensión	Consumo de sal		Totales marginales filas
	Alto	Bajo	
Sí	50 (a)	10 (b)	60 (e)
No	15 (c)	50 (d)	65 (f)
Total	65 (g)	60 (h)	Total: 125

$$\text{Valores esperados celda } b = \frac{e * h}{\text{Total}} = \frac{60 * 60}{125} = 28.8$$

$$\text{Valores esperados celda } c = \frac{e * g}{\text{Total}} = \frac{65 * 65}{125} = 33.8$$

$$\text{Valores esperados celda } d = \frac{e * h}{\text{Total}} = \frac{60 * 65}{125} = 31.2$$

Una vez calculados los valores esperados, se aplica la fórmula de la χ^2 a cada celda y, por último, se suman.

$$\frac{(O - E)^2}{E} = \frac{(50 - 31.2)^2}{31.2} + \frac{(10 - 28.8)^2}{28.8} +$$

$$\frac{(15 - 33.8)^2}{33.8} + \frac{(50 - 31.2)^2}{31.2} = 45.38$$

Otra manera de obtener el valor de χ^2 y los valores esperados de cada una de las celdas es usando el programa Stata, mediante el comando **tabi**, como se muestra a continuación:

tabi 50 10\15 50, expected χ^2 , del cual se obtiene la tabla que se muestra en la **Figura 1**.

En tablas 2×2 y en el programa Stata χ^2 mayor a 3.83 se considera el punto de corte para rechazar la hipótesis nula de que no existe diferencia entre el consumo de sal y la hipertensión; es decir, al tener un valor de χ^2 de 45.38 puede asegurarse que existe evidencia estadísticamente significativa de que la hipertensión se asocia con el consumo de sal; es decir, que la diferencia del consumo de sal en los pacientes influye en la aparición de hipertensión. Es necesario observar el valor p: un valor p menor de 0.05 es un punto de corte para el rechazo de la hipótesis nula. Este tipo de procedimientos estadísticos puede calcularse en programas como Stata® o Rstudio®. χ^2 no solo se utiliza en tablas 2×2 , sino que puede elaborarse con más categorías de la exposición y del evento; sin embargo, el

Key				Total
row		col		
		1	2	
1		50 31.2	10 28.8	60 60.0
2		15 33.8	50 31.2	65 65.0
Total		65 65.0	60 60.0	125 125.0

Pearson chi2(1) = 45.3854 Pr = 0.000

Figura 1. Salida de Stata® usando el comando tabi.

punto de corte para rechazar o no rechazar la hipótesis nula es diferente.

Limitaciones

A pesar de la utilidad de la prueba χ^2 en el análisis de datos en la hematología, su aplicación tiene algunas limitaciones que deben considerarse en la interpretación de los resultados:

Tamaño de muestra y frecuencias esperadas: la prueba χ^2 asume que las frecuencias esperadas en cada celda de la tabla de contingencia sean adecuadas (> 5) para garantizar la validez de los resultados; si las frecuencias esperadas son pequeñas (< 5) la prueba χ^2 puede ser inadecuada, lo que aumenta el riesgo de error tipo I o II, por lo tanto, las aproximaciones no son válidas y se opta por el uso de pruebas alternativas, como la exacta de Fisher o la corrección de Yates.

Interdependencia de los datos y su efecto en la prueba: χ^2 asume su independencia entre las observaciones, lo que significa que cada sujeto o muestra debe contribuir solo a una celda de la tabla. La violación a esta suposición puede sesgar los resultados y aumentar la tasa de error.

La prueba χ^2 requiere que las categorías sean mutuamente exclusivas: si las categorías no están claramente definidas, los resultados pueden ser sesgados. Para solucionar esta limitación, pueden aplicarse modelos estadísticos que ajusten por correlación, como modelos de regresión multivariante o el uso de medidas repetidas.

Dificultades en la interpretación de la magnitud de la asociación: aunque la prueba χ^2 permite determinar si existe una asociación entre variables, no proporciona información directa de la magnitud ni la dirección del efecto, por lo que es decisivo interpretar los *odds ratio* (OR) o razones de prevalencia, que ofrecen una estimación más precisa de la repercusión clínica de las asociaciones encontradas.

Por último, la prueba χ^2 puede obtenerse en diferentes paquetes estadísticos, como Stata, en los que se utiliza el comando *tabulate*, que permite evaluar la asociación entre dos variables categóricas, por ejemplo, para analizar la relación entre el polimorfismo genético (polimorfismo) y leucemia (leucemia) se usa en Stata *tabulate polimorfismo leucemia, χ^2* .

Otro paquete estadístico es Rstudio; se usa la función *chisq.test()*, si se tiene una tabla de contingencia (*tabla*), creada con *table(variable1, variable2)*, la prueba se ejecuta así: *chisq.test(tabla)*. El resultado nos muestra la χ^2 , los grados de libertad y el valor p.

REFERENCIAS

1. Martínez González MA, Sánchez Villegas A, Toledo Atucha E, Javier A, Faulin Fajardo J. Bioestadística amigable. Barcelona, España; 2014.
2. Sáenz López K, Tamez González G. Métodos y técnicas cualitativas y cuantitativas aplicables a la investigación en Ciencias Sociales. México; 2014.
3. Badillo Sánchez H, Velasco Luna F, Cruz Suárez HA, Tajonar Sanabria FS. Distribución Ji-Cuadrada: Teoría y Aplicaciones. Puebla, México; 2021.
4. Quevedo Ricardi F. The chi-square. Medwave 2011; 11 (12): e5266-e5266.
5. Yáñez Canal S. La estadística una ciencia del siglo XX. R. A. Fisher, el genio. Colombia; 2000; 23.
6. Zou Y, Dong S, Xu S, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and risk of acute myeloid leukemia. Medicine 2017; 96 (42): e7499. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007499>
7. Monleón-Getino T. Uso de la estadística en la oncología y la hematología. <https://deposit.ub.edu/dspace/bits-tream/2445/12195/1/Metodologia%20estadistica%20en%20Oncologia.pdf>
8. Ortega Páez E, Ochoa Sangrador C, Molina Arias M. Comparación de proporciones. Prueba de χ^2 . Evidencias en pediatría 2005.
9. Rodríguez Sabiote C, Gutiérrez Pérez J, Pozo Llorente T. Fundamentos conceptuales de las principales pruebas de significación estadística en el ámbito educativo. 2007.
10. Romero Saldaña M. La prueba chi-cuadrado o ji-cuadrado (χ^2). Enfermería del Trabajo 2011; 1 (31): 31-8.
11. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. 8th ed. Cengage Learning 2015; 245-248.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.44

Associations between hematological biomarkers and muscle health in women with sickle cell disease.

Asociaciones entre biomarcadores hematológicos y la salud muscular en mujeres con enfermedad de células falciformes

Jean Carlos Zambrano Contreras, Anna Paloma Martins Rocha Ribeiro, Lidiane Lisboa, Rodolfo Pimenta, Ricardo Tiraboschi, José de Bessa Junior

Abstract

OBJECTIVE: To investigate the association between hematological/metabolic biomarkers and handgrip strength, appendicular muscle mass, and relative muscle power in women with sickle cell disease.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional study was conducted with women with sickle cell disease from a reference center. Handgrip strength was assessed via dynamometry, appendicular skeletal muscle mass by bioimpedance, and relative muscle power via the 30-second chair stand test. Fasting blood samples measured C-reactive protein, cystatin C, albumin, and rheumatoid factor.

RESULTS: There were included 46 women with a median age of 36 years. ROC curve showed good discrimination for mean corpuscular volume (area under the curve [AUC] 0.78) and mean corpuscular hemoglobin (AUC 0.79); C-reactive protein had an AUC of 0.69. Mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin were significantly associated with lower muscle mass after confounder adjustment. Age was associated with reduced muscle power (OR 1.14-1.16; 95% CI: 1.02-1.37), but not with C-reactive protein.

CONCLUSION: Mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin are promising biomarkers for assessing muscle health in women with sickle cell disease. These findings emphasize the critical need to integrate objective functional tests (grip strength, muscle power assessments) into routine clinical practice for this population.

KEYWORDS: Sickle cell disease; Biomarkers, C-reactive protein; Mean corpuscular volume; Mean corpuscular hemoglobin, Woman.

Resumen

OBJETIVO: Investigar la asociación entre biomarcadores hematológicos-metabólicos y la fuerza de prensión manual, masa muscular apendicular y potencia muscular relativa en mujeres con enfermedad de células falciformes.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal que incluyó mujeres con enfermedad de células falciformes (mediana edad: 36 años) de un centro de referencia. Se evaluó la fuerza de prensión (dinamometría), la masa muscular apendicular (bioimpedancia) y la potencia muscular relativa (prueba de sentarse-levantarse en 30 segundos). Se midieron la proteína C reactiva (PCR), la cistatina C, la albúmina y el factor reumatoide en sangre.

RESULTADOS: Se incluyeron 46 pacientes con mediana de edad de 36 años. La curva ROC mostró buena discriminación para el volumen corpuscular medio (área bajo la curva [AUC] 0.78) y la hemoglobina corpuscular media (AUC 0.79). La proteína C reactiva tuvo un AUC de 0.69. El volumen corpuscular medio y la hemoglobina corpuscular media se asociaron significativamente con menor masa muscular tras ajustar.

Departamento de Salud Pública de la Universidad Estadual de Feira de Santana (UEFS), Bahía, Brasil.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-4536-9077>
<https://orcid.org/0000-0002-4596-4300>
<https://orcid.org/0000-0001-6546-594X>
<https://orcid.org/0000-0002-4699-0180>
<https://orcid.org/0000-0001-8502-1983>
<https://orcid.org/0000-0003-4833-4889>

Received: May 22, 2025

Accepted: August 31, 2025

Correspondence

Jean Carlos Zambrano Contreras
zambrano.jeancarlos@gmail.com

This article must be quoted: Zambrano-Contreras JC, Martins-Rocha Ribeiro AP, Lisboa L, Pimenta R, Tiraboschi R, De Bessa-Junior J. Associations between hematological biomarkers and muscle health in women with sickle cell disease. Hematol Méx 2025; 1: 1-16.

La edad se asoció con menor potencia muscular, pero no con la proteína C reactiva.

CONCLUSIONES: El volumen corpuscular medio y la hemoglobina corpuscular media son biomarcadores prometedores para evaluar la salud muscular en mujeres con enfermedad de células falciformes. Estos hallazgos subrayan la necesidad de integrar pruebas funcionales objetivas (fuerza de prensión, potencia muscular) en la práctica clínica rutinaria en esta población.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de células falciformes; biomarcadores; proteína C reactiva; volumen corpuscular medio; hemoglobina corpuscular media; mujer.

INTRODUCTION

Sickle cell disease is one of the most prevalent genetic conditions worldwide, particularly among populations of African descent. Characterized by the presence of sickle-shaped red blood cells, sickle cell disease results in severe complications such as pain crises, hemolytic anemia, recurrent infections, and organ damage, significantly affecting the quality of life of individuals with the disease.¹ In Brazil, sickle cell disease represents a significant public health challenge due to its high prevalence and socio-economic impact.²

Muscle mass loss and reduced strength are common in individuals with sickle cell disease, exacerbating the disease's complications and increasing functional dependency. Several studies emphasize the serious impact of muscle dysfunction on health, associating it with all-cause mortality in older adults.³⁻⁶

Despite the relevance of muscle strength assessments, body composition, and biomarkers in individuals with sickle cell disease, specific evidence regarding the Brazilian population remains scarce. International studies highlight the importance of these assessments, but in Brazil, research is still limited. A few studies⁷⁻¹⁰ address these aspects, but their scope is narrow, limiting the understanding of functional capacity in patients with sickle cell disease.

Previous studies have shown that individuals with sickle cell disease have reduced muscle strength compared to healthy controls. Ogunsile et al. (2018) observed that handgrip strength in patients with sickle cell disease was significantly lower than in controls, even after adjusting for confounders.¹¹ Ohara et al. (2014) reported that respiratory muscle strength and handgrip strength were below predicted values in individuals with sickle cell disease.¹² More recent studies also point to muscle dysfunction related to gross motor performance, suggesting the need for physiotherapy interventions.¹³ Furthermore, the literature indicates that elevated interleukin levels are associated with poorer physical performance in children and young adults with sickle cell disease, highlighting the impact of the inflammatory state on functional capacity.¹⁴

Biomarkers are objectively measurable and widely used to assess normal and pathological biological processes or responses to therapeutic interventions.¹⁵ Identifying biomarkers associated with muscle function is essential for early diagnosis, personalized treatment, and developing prevention and rehabilitation strategies. The literature suggests that muscle dysfunction may be associated with plasma biomarkers such as rheumatoid factor, C-reactive protein, cystatin C, and albumin.¹⁶

In the context of sickle cell disease, hematological biomarkers are essential for monitoring organ

quality and functionality, directly impacting muscle oxygenation and metabolism. Metabolic biomarkers, such as C-reactive protein and rheumatoid factor, have been associated with systemic inflammatory status.^{17,18,19} Albumin, linked to increased mortality, reflects disease severity,²⁰ impaired liver function,²¹ and nutritional status²² while cystatin C is associated with renal function.^{23,24} These biomarkers, reflecting different aspects of health, contribute through distinct pathways to skeletal muscle degradation, with consequences such as loss of strength and muscle power.

This cross-sectional study aimed to evaluate the association between handgrip strength, appendicular skeletal muscle mass index, and relative muscle power with hematological and metabolic biomarkers in women with sickle cell disease treated at a reference center in Feira de Santana, Bahia.

This investigation may provide new perspectives for clinical monitoring and targeted therapeutic interventions, promoting the integration of functional tests into clinical practice and contributing to a more personalized approach to the care of individuals with sickle cell disease.

MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional study was conducted with women with sickle cell disease in Feira de Santana, Brazil. The ethics committee approved the study (ID: CAAE: 56729322.6.0000.0053), and it complies with the principles of the Declaration of Helsinki.

Participants

Participants were eligible if they were 18 years or older and had a diagnosis of any type of sickle cell disease. Individuals were excluded if they were not independent in all their functions, had cognitive impairments, could not answer the

questionnaire due to other health issues, or were unable to complete the full battery of tests, which led to the exclusion of some male and female participants.

Study procedures

All women and men attending the reference center were invited to participate in the study. Eligible participants signed a consent form and subsequently underwent a battery of tests from January to March 2024. Initially, researchers collected sociodemographic, anthropometric, and other variables of interest, including handgrip strength tests and the 30-second chair stand test, and participants were referred for blood examinations.

Handgrip strength

Handgrip strength was assessed using a hydraulic hand dynamometer (Baseline® Hydraulic Hand Dynamometer). The specific cutoff for low grip strength was set at < 16 kg for women.²⁵ Participants performed three attempts, and the average handgrip strength of the dominant hand was calculated.

Appendicular muscle mass

Appendicular skeletal muscle mass was estimated using bioelectrical impedance analysis with the InBody H20N scale. This device was calibrated prior to measurements. Before the assessment, the following criteria were verified: participants were not allowed to engage in physical exercise beforehand; a fasting period of 2-3 hours were required, including abstaining from alcohol and excessive water intake, and the bladder had to be emptied; all metal objects were removed.

The InBody H20N scale provides readings of body composition, including body skeletal muscle mass (BSMM) in kg and other parameters, to estimate appendicular skeletal muscle mass.

Human cadaver studies have shown that trunk muscle accounts for 25% of BSMM,²⁶ thus appendicular skeletal muscle mass was estimated by dividing BSMM by 1.25.

Appendicular muscle mass index

The appendicular muscle mass index (AMMI) was calculated as appendicular skeletal muscle mass divided by height squared. Appendicular skeletal muscle mass was determined by dividing body skeletal muscle mass by 1.25, and women were classified as having low appendicular muscle mass index (AMMI, defined as appendicular skeletal muscle mass /height²) when AMMI was < 6 (kg/m²).

Relative muscle power

Muscle power (W) refers to the ability to produce force as quickly as possible. To calculate the muscle power generated during the chair stand test, the following formula was derived from Alcazar et al.:^{27,28}

$$\text{Muscle power (W)} = \frac{\text{NR} \times \text{BW} \times \text{HC} \times 9.81}{30}$$

NR: Number of repetitions in the chair stand test.

BW: Body weight of participants (kg).

HC: Height of the chair (m).

9.81 is the constant for acceleration due to gravity (m/s²).

30 is the time in seconds for the chair stand test. Relative muscle power evaluates the ability of women to generate force quickly relative to their body weight, expressed as watts per kilogram (W/kg). For the purposes of comparisons, the 25th percentile of the distribution was used, with values below P₂₅ considered low power.

Blood sample collection

Blood samples were collected in a tube without anticoagulant in the morning from fasting partici-

pants. The procedure followed is recommended by the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and is described by Xavier et al.²⁹

Biomarkers

The biomarkers used included complete blood count and lipid profile. Albumin was determined by the colorimetric method, while C-reactive protein, cystatin C, and rheumatoid factor were analyzed in serum using the immunoturbidimetric method, following standard procedures.

Statistical analysis

Statistical analysis of the data was conducted using R software. Categorical variables were described in terms of absolute and relative frequencies, while quantitative variables were expressed as mean ± standard deviation. Differences between groups were examined using the Mann-Whitney test for non-parametric continuous variables and the chi-square test for categorical variables.

To investigate associations between relative muscle power, appendicular skeletal muscle mass index (ASMMI), and biomarkers, logistic regression models were applied, adjusted for potential confounding factors such as age. Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI95%) were estimated using the glm function from the "stats" package in R, with a significance level of 5% (p < 0.05). ROC curves were analyzed to evaluate the discriminative capacity of biomarkers concerning the functional parameters of women with sickle cell disease.

RESULTS

The study sample consisted of 46 women. However, data for complete laboratory tests were collected from 43 participants. All women who

participated in the study self-identified as either Black or Brown.

The participants in the study had a median age of 36 years, ranging from 25 to 42 years. The majority reported experiencing physical weakness (83%), did not engage in physical activity at least three times per week (83%), and all were using medications. Additionally, 68% required emergency medical care in the past year, and none were smokers.

The median individual income was \$235, with a first quartile (Q1) of \$89 and a third quartile (Q3) of \$235. Regarding physical characteristics, the median weight was 61 kg, muscle mass was 21.8 kg, and body fat percentage was 34%. The body mass index (BMI) had a median of 23.6 kg/m². The median of the average hand grip strength from three attempts for the dominant hand was 23.3 kg, the Appendicular skeletal muscle mass was 17.44 kg, the appendicular skeletal muscle mass index was 6.68 kg/m², and relative muscle power was 1.47 W/kg. The results of the descriptive characteristics are presented in **Table 1**.

The results of the analysis of categorized variables related to hand grip strength, the appendicular skeletal muscle mass index, and relative muscle power are presented in **Table 2**.

No significant differences were found between the groups with low hand grip strength (< 16 kg) and normal strength in any of the biomarkers. Unlike hand grip strength, the appendicular skeletal muscle mass index showed significant differences between groups with low index (< 6 kg/m²) and normal index. The group with low muscle mass was significantly younger ($p < 0.018$). The values are presented in **Table 2**.

According to the appendicular skeletal muscle mass index, there were significant differences for erythrocytes ($p < 0.044$), MCV ($p < 0.036$), MCH ($p < 0.03$), triglycerides ($p < 0.032$), and

rheumatoid factor ($p < 0.003$). For other variables, such as MCH concentration, leukocytes, and cholesterol, no significant differences were observed. **Table 2**

The analysis of relative muscle power revealed that age was significantly higher in the group below the 25th percentile (P₂₅) ($p < 0.008$). There were also differences in C-reactive protein ($p < 0.044$) and rheumatoid factor ($p < 0.023$). However, no differences were found for variables such as erythrocytes, MCV, MCH, and albumin.

In the group with low appendicular muscle mass index, the MCV was 104 ± 14 fL, exceeding the reference range of 83.0 to 101.0 fL. The MCH was also elevated, with an average of 35.7 ± 4.8 pg, surpassing the reference value of 27.0 to 32.0 pg.

Regarding C-reactive protein (CRP), a mean value above the threshold of 0.50 mg/dL was identified. Additionally, when compared to cardiovascular risk criteria, the average CRP level in the group with relative muscle power above the 25th percentile (P₂₅) also exceeded the limit of 0.30 mg/dL.

Our multivariable analysis, adjusted for confounders including age, treatment, number of crises, and diagnosis, revealed significant associations between muscle health parameters and various biomarkers (**Table 3**). Specifically, for appendicular skeletal muscle mass index (ASMMI), our findings indicate that for every 1 kg/m² reduction in ASMMI, there was a 13% increase in the odds of having elevated MCV levels (OR: 1.13 [95% CI: 1.03-1.28], $p = 0.025$ in Model 3). Similarly, a decrease in ASMMI was associated with a 42% increase in the odds of presenting elevated MCH levels (OR: 1.42 [95% CI: 1.10-2.08], $p = 0.024$ in Model 3). These associations remained significant across different adjustment models, highlighting a consistent relationship between these hematological parameters and muscle mass.

Table 1. Descriptive characteristics of participants (n = 46¹)

Variables	n ²	n
Age (years)	44	36 (25-42)
Treatment	46	
Folic acid (FA)		30
Hydroxyurea + folic acid (H + FA)		16
Diagnosis	46	
Sickle cell disease with crisis (HbSS)		31
Sickle cell disease without crisis (HbSC)		14
Thalassemia (Hb β+/β+)		1
Do you often feel physical weakness?	41	
Yes		34
Do you engage in physical activity?	41	
No		34
Do you smoke?	41	
No		41
Do you take medications?	41	
Yes		41
In the past year, have you required emergency medical care for health issues?	41	
Yes		28
Pain crisis in the last year (number)	41	3 (2-5)
Individual income (dollars per month)	41	235 (89-235)
Anthropometric measurements		
Weight (kg)	43	61 (52-71)
Muscle mass (kg)	43	21.8 (19.8-24)
Body fat (%)	43	34 (31-38)
BMI (kg/m ²)	43	23.6 (19.8-26.6)
Median of hand grip strength (kg)	43	23.3 (20-28.3)
Appendicular skeletal muscle mass (kg)	43	17.44 (15.84-19.16)
Appendicular muscle mass index (kg/m ²)	43	6.68 (6.08-7.07)
Relative muscle power (W/kg)	43	1.47 (1.32-1.62)

¹ n (%) sample; median (interquartile range). ² n complete data.

For relative muscle power (**Table 4**), women with low relative muscle power had approximately 4 times higher odds of presenting elevated C-reactive protein (CRP) levels. While the p-value for the association in Model 3 was 0.3 (OR: 4.31 [95% CI: 0.30 to 91.8]), the consistent odds ratios across different models (ranging from

4.31 to 4.65) suggest a potential, however not statistically significant in all models, association between inflammation and reduced muscle power. Moreover, age consistently emerged as a significant factor associated with reduced relative muscle power. Across all models, an increase in age was associated with higher odds of reduced

Table 2. Biomarkers according to hand grip strength, muscle mass index, and muscle power

Variables	Handgrip strength (kg)			Appendicular skeletal muscle mass index (kg/m ²)			Relative muscle power (w/kg)		
	Low strength n = 3	Normal n = 40	p-value ¹	Low mass n = 9	Normal n = 34	p-value ²	Below P25 n = 9	Above P25 n = 34	p-value ²
Age (years)	34 ± 12	36 ± 11	>0.9	28 ± 12	37 ± 10	0.018	44 ± 8	33 ± 10	0.008
Erythrocytes (10 ⁶ /μL)	2.33 ± 0.03	3.12 ± 0.95	0.4	2.51 ± 0.75	3.19 ± 0.95	0.044	2.77 ± 0.90	3.16 ± 0.95	0.6
MCV (fL)	106 ± 7	93 ± 15	0.3	104 ± 14	92 ± 14	0.036	97 ± 12	93 ± 16	0.8
MCH (pg)	35.5 ± 2.4	31.3 ± 5.5	0.3	35.7 ± 4.8	30.7 ± 5.2	0.03	32.1 ± 4.5	31.4 ± 5.7	0.8
MCH concentration (g/dL)	33.60 ± 0.14	33.47 ± 1.16	>0.9	34.22 ± 0.77	33.33 ± 1.14	0.065	33.24 ± 1.42	33.55 ± 1.05	0.8
RDW (%)	15.85 ± 1.06	17.53 ± 3.26	0.6	17.60 ± 3.08	17.41 ± 3.26	0.6	18.45 ± 3.68	17.15 ± 3.05	0.5
Leukocytes (/μL)	8360 ± 1669	7262 ± 2322	0.5	6538 ± 1947	7480 ± 2346	0.4	8039 ± 2792	7118 ± 2136	0.4
Neutrophils (/μL)	4041 ± 870	4108 ± 1774	>0.9	3262 ± 1500	4278 ± 1743	0.2	4359 ± 2323	4040 ± 1593	0.9
Eosinophils (/μL)	318 ± 23	237 ± 262	0.3	361 ± 467	217 ± 193	0.8	223 ± 163	247 ± 278	0.6
Lymphocytes (/μL)	2965 ± 233	2196 ± 746	0.1	2374 ± 636	2211 ± 774	0.7	2382 ± 477	2197 ± 810	0.3
Monocytes (/μL)	984 ± 538	504 ± 187	0.13	491 ± 92	539 ± 251	0.5	584 ± 378	516 ± 177	0.8
Platelets (/μL)	470,500 ± 24,749	333,471 ± 153,824	0.11	366,333 ± 170,597	336,033 ± 151,636	0.7	362,250 ± 188,614	335,036 ± 144,438	0.7
MPV (fL)	11.70 ± 0.71	10.95 ± 1.05	0.2	11.50 ± 1.51	10.89 ± 0.92	0.3	10.58 ± 0.59	11.11 ± 1.11	0.2
Total cholesterol (mg/dL)	143 ± 13	143 ± 44	0.7	126 ± 38	146 ± 44	0.3	141 ± 40	143 ± 45	>0.9
HDL cholesterol (mg/dL)	53 ± 17	41 ± 11	0.2	52 ± 23	40 ± 7	0.3	39 ± 8	43 ± 13	0.6
LDL cholesterol (mg/dL)	72 ± 23	81 ± 38	>0.9	58 ± 23	85 ± 39	0.059	81 ± 36	81 ± 39	>0.9
Triglycerides (mg/dL)	85 ± 55	113 ± 46	0.5	76 ± 35	118 ± 45	0.032	115 ± 40	110 ± 48	0.6
Albumin (g/dL)	4.45 ± 0.49	4.57 ± 0.35	0.7	4.57 ± 0.27	4.57 ± 0.37	0.9	4.45 ± 0.62	4.60 ± 0.23	>0.9
C-reactive protein (mg/dL)	0.79 ± 0.95	0.73 ± 1.38	>0.9	0.38 ± 0.32	0.80 ± 1.47	0.2	1.75 ± 2.68	0.44 ± 0.32	0.044
Cystatin C (mg/L)	0.74 ± 0.25	0.80 ± 0.28	0.9	0.71 ± 0.12	0.81 ± 0.30	0.5	0.96 ± 0.48	0.74 ± 0.15	0.093
Rheumatoid factor (U/l/mL)	4.60 ± 0.00	5.78 ± 6.67	0.6	6.97 ± 2.29	5.46 ± 7.03	0.003	3.64 ± 0.39	6.31 ± 7.26	0.023

¹ Mean ± SD. ² Wilcoxon rank sum test; Wilcoxon rank sum exact test.

Table 3. Association between appendicular skeletal muscle mass index, and biomarkers: odds ratios adjusted for age, treatment, number of crisis and diagnosis

	Appendicular skeletal muscle mass index (kg/m ²)					
	OR ¹	95 % CI ¹	p-value	OR ¹	95 % CI ¹	p-value
Model 1						
MCV (fL)	1.12	1.02-1.29	0.045	-	-	-
MCH (pg)	-	-	-	1.38	1.07, 2.01	0.033
Age	0.91	0.81-1.00	0.084	0.91	0.81- 1.01	0.092
Treatment						
FA	-	-	-	-	-	-
H + FA	0.46	0.03-5.06	0.5	0.41	0.03-4.70	0.5
Model 2						
MCV (fL)	1.11	1.02-1.24	0.031	-	-	-
MCH (pg)	-	-	-	1.34	1.08-1.85	0.025
Age	0.91	0.81-1.00	0.063	0.91	0.80-1.00	0.068
Crisis number	0.90	0.63-1.11	0.5	0.89	0.61-1.11	0.5
Model 3						
MCV (fL)	1.13	1.03-1.28	0.025	-	-	-
MCH (pg)	-	-	-	1.42	1.10- 2.08	0.024
Age	0.89	0.79-0.99	0.040	0.89	0.78- 0.98	0.043
Diagnosis						
HbSS	-	-	-	-	-	-
HbSC	8.97	0.58-243	0.13	11.9	0.62-535	0.13

¹ OR: odds ratio; CI: confidence interval.

HbSS: homozygous sickle cell anemia (the person inherited the sickle cell gene from both parents). HbSC: compound heterozygous sickle cell disease (the person inherited one sickle cell gene and another abnormal hemoglobin gene). HbSS was considered the reference category in the regression models.

relative muscle power. Specifically, in Model 3, for every one-year increase in age, there was a 16% increase in the odds of having reduced relative muscle power (OR: 1.16 [95% CI: 1.04 to 1.37], p = 0.032).

Figure 1 illustrates the discriminative capacity of the analyzed biomarkers by presenting their AUC values. MCH demonstrated good discrimination with an AUC of 0.79, slightly outperforming MCV which had an AUC of 0.78. C-reactive protein (CRP) showed a reasonable discriminative capacity with an AUC of 0.69, though it was lower than that of both MCV and MCH. Overall, MCH exhibited slightly better performance in

distinguishing outcomes compared to both MCV and CRP.

For MCH in relation to the appendicular skeletal muscle mass index, our analysis identified two possible cut-off points, both achieving an accuracy of 78%. The higher cut-off point of 36.75 pg yielded a sensitivity of 0.90 and a specificity of 0.67. The lower cut-off point of 34.20 pg exhibited a specificity of 0.83 and a sensitivity of 0.73. Both identified cut-off points were above the established reference range for MCH (27.0 to 32.0 pg). In the context of C-reactive protein (CRP) and relative muscle power, two potential cut-off points were identified, both resulting in

Table 4. Association between relative muscle power, and biomarkers: odds ratios adjusted for age, treatment, number of crise and diagnosis

	Relative muscle power (w/kg)		
	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Model 1			
C-reactive protein	4.52	0.31-101	0.3
Age	1.14	1.02-1.37	0.055
Treatment			
FA	-	-	
H + FA	1.56	0.15-16.3	0.7
Model 2			
C-reactive protein	4.65	0.30-112	0.3
Age	1.16	1.04-1.37	0.032
Number of crise	0.99	0.79-1.16	> 0.9
Model 3			
C-reactive protein	4.31	0.30-91.8	0.3
Age	1.16	1.04-1.37	0.032
Diagnosis			
HbSS	-	-	
HbSC	0.57	0.02-6.33	0.7

¹ OR: odds ratio; CI: confidence interval.

HbSS: homozygous sickle cell anemia (the person inherited the sickle cell gene from both parents). HbSC: compound heterozygous sickle cell disease (the person inherited one sickle cell gene and another abnormal hemoglobin gene). HbSS was considered the reference category in the regression models.

an overall accuracy of 69.6%. The higher cut-off for CRP, 0.82 mg/dL, presented a sensitivity of 89% and a specificity of 50%. In contrast, the lower cut-off of 0.28 mg/dL showed a sensitivity of 39% and a specificity of 100%. Both CRP cut-off points exceeded the standard reference range for cardiovascular disease risk assessment.

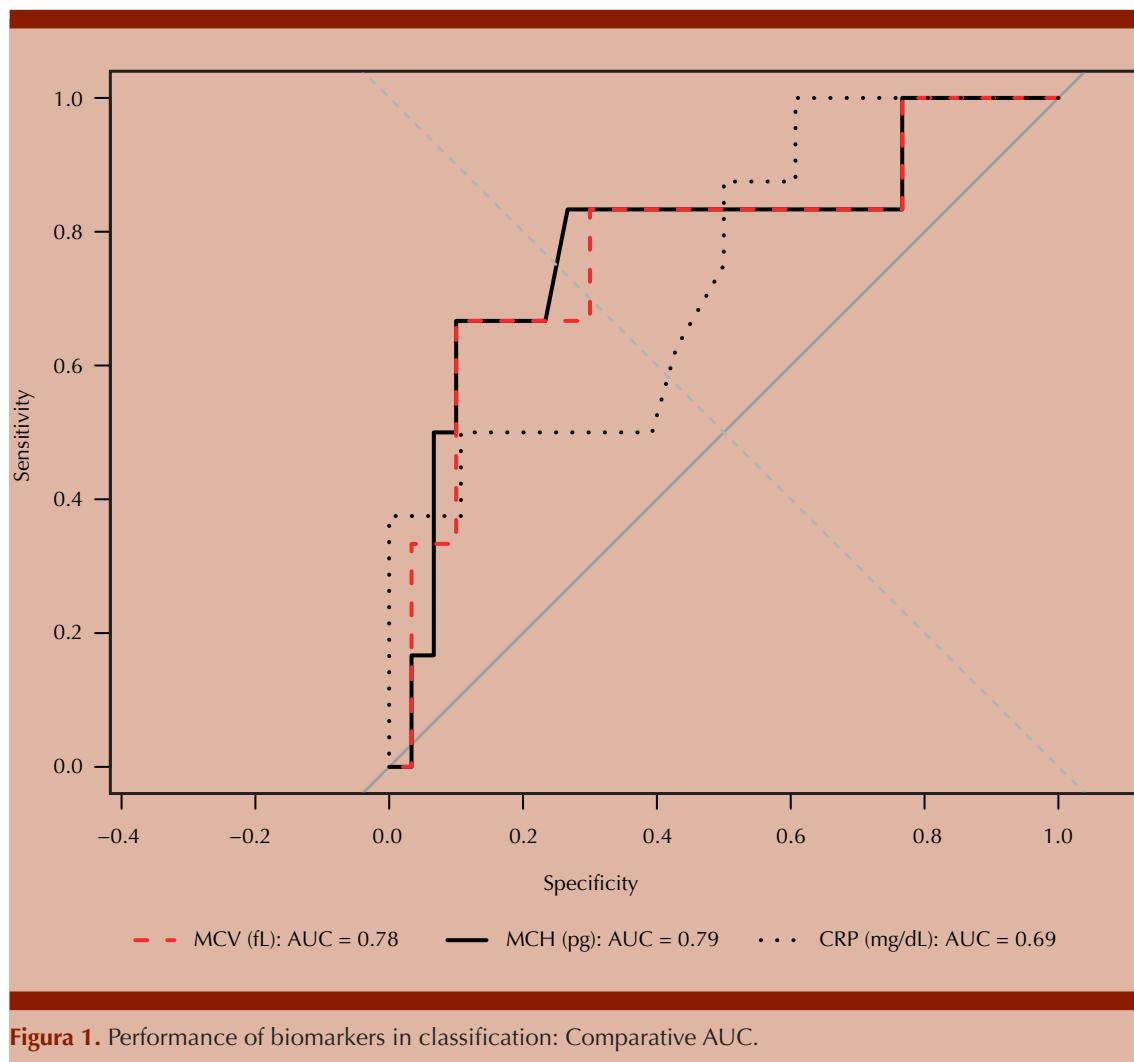
DISCUSSION

The aim of this study was to explore possible associations between biomarkers derived from blood tests, lipid profiles, proteins, and inflammatory biomarkers with grip strength, appendicular skeletal muscle mass, and relative

muscle power in a sample of women with sickle cell disease. Our results did not show significant differences in biomarkers concerning grip strength categories, possibly due to the cut-off points used. However, after adjusting for age and confounders, we found statistically significant associations between appendicular skeletal muscle mass index and the hematological parameters MCV and MCH.

Elevated MCV and MCH were observed in the group with low appendicular skeletal muscle mass index. Elevated MCV may indicate macrocytic anemia, often associated with deficiencies in vitamins B12 and B9 (folic acid) or bone marrow disorders.^{30,31} In macrocytic anemia, red blood cells are larger than normal, hindering oxygen transport and causing symptoms such as fatigue and weakness, which compromise physical capacity and muscle mass preservation. On the other hand, nutritional deficiencies are known to elevate MCV and MCH and directly affect muscle health, as micronutrients (B9 and B12) are essential for energy production and muscle regeneration.³² Elevated MCH can impair muscle health by affecting energy production and tissue repair.³³ Although elevated MCH reflects a greater amount of hemoglobin per red blood cell, these red blood cells, despite containing more hemoglobin, are less efficient at transporting oxygen. This contributes to reduced functional and muscular capacity.³⁴

Scientific evidence regarding the relationship between MCH, MCV, and appendicular skeletal muscle mass index in individuals with sickle cell disease is limited. Mostashari et al. (2023) observed lower oxygen saturation in skeletal muscle in sickle cell disease patients compared to healthy controls, suggesting that chronic hemolytic anemia compromises muscle oxygenation, as lower hemoglobin levels are associated with reduced tissue oxygenation. The sickle shape of red blood cells exacerbates this condition by obstructing blood vessels and



impairing muscle oxygenation.³⁵ Other studies indicate that markers of anemia and hemolysis are related to cerebrovascular complications, which can negatively impact muscle mass and function.³⁶ Furthermore, in sickle cell disease, the anemia status of patients correlates inversely with muscle strength and endurance.³⁷ Studies in children with sickle cell disease suggest that hemoglobin levels and nutritional status directly affect muscle mass,^{38,39} and inflammation and hemolysis impair functional capacity.¹⁴ Silva et al. (2023) found that in children with sickle cell disease, exercise capacity correlated negatively

with hemolysis (reticulocytes) and inflammation (interleukin 6) biomarkers.¹⁴

C-reactive protein (CRP), a widely recognized inflammatory marker, was associated with relative muscle power in our study, with its values consistently observed at high levels. Elevated CRP levels may indicate a chronic inflammatory state, which can contribute to decreased muscle strength in women with sickle cell disease. Previous studies show that CRP levels are significantly higher in sickle cell disease patients compared to healthy controls,¹⁹ and inflamma-

tion can negatively impact muscle function and overall physical performance.^{40,41,42} Chronic inflammation can lead to muscle catabolism, where muscle tissue is degraded to provide energy, resulting in muscle mass loss.⁴³ Moreover, inflammation can cause fatigue and weakness, making it difficult to engage in physical exercise, which is essential for muscle mass preservation. Insulin resistance and decreased protein synthesis, associated with chronic inflammation, also contribute to muscle loss.⁴⁴

While our findings suggest associations between muscle mass loss and hematological biomarkers like MCV and MCH, these associations should be interpreted with caution. The influence of sickle cell disease genotype and treatment on hematological parameters is critical.⁴⁵ Hydroxyurea, for instance, is known to increase MCV and MCH values,⁴⁶ which could confound the observed associations with muscle mass. Our study did not include detailed about transfusion history, limiting the ability to disentangle these effects.⁴⁷ Future studies should incorporate transfusion history to clarify whether MCV and MCH are direct biomarkers of sarcopenia or reflect treatment-related hematological changes.

The exclusive inclusion of female participants in our study restricts the generalizability of the findings, as sex differences in muscle physiology and sickle cell disease severity could influence both biomarker profiles and muscle outcomes. While we measured CRP as a marker of systemic inflammation, other inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) have been shown to be elevated in sickle cell disease and associated with muscle damage.⁴⁸ Additionally, growth differentiation factor 15 (GDF-15), a marker of erythroid stress, correlates with muscle loss and decreased strength in sickle cell disease patients.^{49,50,51} Recent research also implicates mitochondrial dysfunction and molecular regulators of muscle growth in sickle

cell disease-related muscle impairment. Elevated circulating mitochondrial DNA (mtDNA) is associated with reduced aerobic capacity and muscle strength,^{52,53} while increased levels of myostatin, a negative regulator of muscle mass, correlate with fatigue and muscle atrophy.^{54,55,56} The lack of these additional biomarkers in our study represents a limitation and suggests that a broader inflammatory and molecular profile is needed to better understand the mechanisms underlying functional parameters in sickle cell disease.

The variability among sickle cell disease genotypes adds complexity to the interpretation of biomarker associations. Setayesh et al. (2024) reported that, despite the relatively milder hemolytic and inflammatory profiles observed in patients with the HbSC genotype, muscle dysfunction can still occur, potentially driven by microvascular disturbances and metabolic alterations.⁵⁷ Sathi (2020) further highlighted that the erythrocyte dehydration characteristic of HbSC disease may impair muscle perfusion, contributing to metabolic imbalances and functional deficits.⁵⁸ Lonardo et al. (2024) found that altered lipid profiles, particularly low HDL cholesterol, are associated with reduced muscle mass independently of inflammation,⁵⁹ reinforcing the multifactorial nature of low functional parameters in sickle cell disease. Furthermore, studies such as those by Hao et al. (2024), Wang et al. (2024), and Liu et al. (2024) demonstrate that disruptions in lipid metabolism, including imbalances in ceramides and sterols, can exacerbate muscle atrophy and functional decline.^{60,61,62}

Emerging studies on extracellular vesicles and microRNAs offer mechanistic insights into muscle pathology in sickle cell disease. It is known that erythrocyte-derived exosomes containing miR-144-3p can influence metabolic pathways, potentially affecting muscle protein synthesis and contributing to muscle wasting.⁶³

Metabolomic profiling has identified specific metabolic signatures associated with sarcopenia in older Chinese, including decreased creatine and carnitine levels, which may impair energy metabolism and muscle function.⁶⁴ These findings highlight the complex interplay between erythrocyte-derived factors and muscle health in sickle cell disease, emphasizing the need for further investigation into genotype-specific mechanisms.

The biomarkers analyzed in this study demonstrated good discriminatory capacity, with MCH showing a slightly higher AUC. The two identified cut-off points for MCH and appendicular skeletal muscle mass index (36.75 pg and 34.20 pg) offer distinct trade-offs between sensitivity and specificity, while maintaining the same overall accuracy. The higher cut-off (36.75 pg) is highly effective at identifying individuals with low appendicular skeletal muscle mass index, making it useful for broad screening where minimizing false negatives is critical. However, its lower specificity means it might incorrectly classify some healthy individuals. Conversely, the lower cut-off (34.20 pg) is excellent at correctly identifying individuals with normal appendicular skeletal muscle mass index, which is valuable when confirming the absence of muscle loss. Given that both cut-off points are above the normal MCH reference range, our findings suggest that MCH values greater than 32.0 pg could serve as a practical clinical indicator of low appendicular skeletal muscle mass index in women with sickle cell disease, warranting further investigation.

CRP exhibited a reasonable distinction capability but was inferior to hematological biomarkers, two CRP cut-off points (0.82 mg/dL and 0.28 mg/dL) for relative muscle power also present different clinical utilities. The higher cut-off (0.82 mg/dL) with its high sensitivity is well-suited for detecting active inflammatory processes likely contributing to reduced relative muscle

power, making it valuable for early detection of potential muscle power issues. However, its lower specificity implies it might not precisely differentiate all cases. The lower cut-off (0.28 mg/dL), with its perfect specificity, is highly reliable for ruling out relative muscle power reduction when CRP is below this level. Its low sensitivity, however, means many true cases of reduced relative muscle power might be missed. Importantly, both CRP cut-off points are elevated beyond typical healthy ranges and fall within risk categories for cardiovascular disease. Clinically, CRP levels exceeding 0.28 mg/dL could signal a potential link between chronic inflammation and diminished relative muscle power in women with sickle cell disease, highlighting the need for comprehensive assessment.

MCH and MCV proved to be more effective in assessing functional muscle health. The mean values of the analyzed hematological and inflammatory parameters revealed significant associations with muscle mass. The consulted literature suggests that anemia and inflammation may negatively impact functional parameters due to elevated levels of these biomarkers. Incorporating grip strength and muscle power tests into clinical practice may provide additional functional assessments of muscle health in individuals with the disease, anticipating weakness and muscle mass loss. However, further research is needed to clarify this relationship.

The inclusion of objective strength tests in clinical practice for patients with sickle cell disease represents a significant advancement in their care. Regular muscle strength assessments allow for the early detection of sarcopenia, enabling preventive and therapeutic interventions before muscle loss becomes more severe. Identifying high-risk patients facilitates the implementation of more effective strategies, such as personalized exercise programs and appropriate nutritional follow-up. Sarcopenia prevention should begin in childhood, with the promotion

of regular physical activity and access to quality healthcare.⁶⁵ The lack of access to specialized healthcare services and the absence of adapted physical activity programs can worsen sarcopenia in these patients. Moreover, individuals who have lived with the disease for a longer period tend to experience greater muscle loss, indicating that chronic exposure to sickle cell disease, combined with unfavorable socioeconomic conditions, may exacerbate muscle loss, in addition to the biological factors inherent to the disease.

This study fills a critical gap in scientific knowledge about biomarkers in women with sickle cell disease and represents the largest case series on this topic globally. While the cross-sectional design limits causality, it provides strong evidence linking hematological and metabolic biomarkers to muscular health, offering new clinical insights. Although limitations like the absence of detailed nutritional assessments and broader inflammatory markers exist, the findings emphasize the need for further research. The results have significant social impact, highlighting the urgency for tailored interventions to improve quality of life and care for this underserved population.

Limitations

This study has some limitations. The small sample size and inclusion of only female participants limit the statistical power and generalizability. Especially in the palmar grip strength group, the low-strength subgroup was small, with only 3 cases. Additionally, the limited panel of inflammatory and molecular biomarkers assessed precludes a comprehensive understanding of the pathophysiology of muscle loss in sickle cell disease.

CONCLUSION

Our findings confirm the associations between muscle loss with hematological parameters such

as MCV and MCH. However, these biomarkers should not yet be considered definitive indicators of muscle loss without accounting for nutritional factor and treatment histories (as transfusions). Future studies with larger, more diverse cohorts and expanded biomarker panels, including inflammatory cytokines, mitochondrial markers, and molecular regulators of muscle mass, are needed to elucidate the complex mechanisms driving muscle impairment in sickle cell disease, before to establish these as definitive indicators. These findings underscore the critical need to integrate objective functional tests, such as grip strength and muscle power assessments, into routine clinical practice for this population.

Acknowledgments

We thank the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (Fapesb), the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Observatory of Health Inequalities, the Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana (PPGSC-UEFS), and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) for the support provided during this study.

REFERENCES

1. Brasil, Saúde M da, Saúde S de A à, Hospitalar D de A. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado. Ministério da Saúde Brasília, DF; 2015.
2. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Saúde da População Negra, Número Especial 2023. <https://www.gov.br/saude-pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-saude-da-populacao-negra-numero-especial-vol-1-out-2023/view>
3. Lera L, Angel B, Marquez C, et al. Besides sarcopenia, pre-sarcopenia also predicts all-cause mortality in older Chileans. Clin Interv Aging 2021; 16: 611-9. <https://doi.org/10.2147/CIA.S289769>
4. Prokopidis K, Triantafyllidis KK, Kechagias KS, et al. Are sarcopenia and its individual components linked to all-cause mortality in heart failure? A systematic review and meta-analysis. Clin Res Cardiol 2025; 114 (5): 532-540. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02360-8>
5. Veronese N, Demurtas J, Soysal P, et al. Sarcopenia and health-related outcomes: an umbrella review of observa-

- tional studies. *Eur Geriatr Med* 2019; 10: 853-62. <https://doi.org/10.1007/s41999-019-00233-w>
- 6. Zhang X, Wang C, Dou Q, et al. Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among older nursing home residents: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8 (11): e021252. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021252>
 - 7. Botelho EC. Avaliação da composição corporal e sua correlação com a função pulmonar em adultos com anemia falciforme. Evaluation of body composition and its correlation with pulmonary function in adults with sickle cell anemia. 2019. <https://www.bdtd.uerj.br:8443/handle/1/8665>
 - 8. Da Guarda, CC. Doença falciforme: biomarcadores laboratoriais e inflamatórios associados a manifestações clínicas e uso da hidroxuréia. 2019. <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/38600>
 - 9. Galvão F. Avaliação dos efeitos do treinamento muscular inspiratório em pacientes portadores de doença falciforme. 2020. <https://repositorio.unicamp.br/Busca/Download?codigoArquivo=456301>
 - 10. Zanoni CT. Ensaio clínico randomizado para avaliação do efeito de dois programas de fisioterapia nas disfunções musculoesqueléticas de portadores de doença falciforme. Universidade Estadual de Campinas 2014 <https://repositorio.unicamp.br/Busca/Download?codigoArquivo=450170>
 - 11. Ogunsile FJ, Stewart K, Wang H, Lanzkron S. Modifiable cardiovascular risk factors in adults with sickle cell disease. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 1088-1088. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-115595>
 - 12. Ohara DG, Ruas G, Walsh IAP, et al. Lung function and six-minute walk test performance in individuals with sickle cell disease. *Braz J Phys Ther* 2014; 18 (1): 79-87. <https://doi.org/10.1590/s1413-35552012005000139>
 - 13. Rock K, Ho S, Gray VL, et al. Muscle properties, gross motor performance, and quality of life in children with sickle cell disease. *Pediatr Phys Ther* 2023; 35 (4): 450-6. <https://doi.org/10.1097/PEP.0000000000001037>
 - 14. Silva LBPD, Mèrcès De Jesus G, Bessa Junior JD, et al. Exercise capacity and biomarkers among children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Exerc Sci* 2023; 35 (2): 84-91. <https://doi.org/10.1123/pes.2021-0188>
 - 15. Zamora-Obando H, Godoy A, Amaral A, et al. Biomarcadores moleculares de doenças humanas: Conceitos fundamentais, modelos de estudo e aplicações clínicas. *Quím Nova* 2022. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170905>
 - 16. Petermann-Rocha F, Gray SR, Pell JP, et al. Biomarkers profile of people with sarcopenia: A cross-sectional analysis from UK Biobank. *J Am Med Directors Association* 2020; 21 (12): 2017.e1-2017.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.005>
 - 17. Dey Sarkar P, Gupta GK. A pilot study indicating valuation of C-reactive protein for disease outcome in sickle hemoglobin patients of central India. *J Drug Delivery Ther* 2020; 10 (2-s): 35-8.
 - 18. Hlouedjè HW, Lokonon JE, Sènou M, et al. Some markers of inflammation in patients with sickle cell disease at Zou-Collines departmental hospital in Benin. *Int J Res Med Sci* 2022; 10 (6): 1219. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20221475>
 - 19. Okocha CE, Manafa PO, Ozomba JO, et al. C-reactive Protein and disease outcome in Nigerian sickle cell disease patients. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4 (5): 701-5. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.141523>
 - 20. Nourae M, Ashley-Koch AE, Garrett ME, et al. Serum albumin is independently associated with higher mortality in adult sickle cell patients: Results of three independent cohorts. *PLoS One* 2020; 15 (8): e0237543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237543>
 - 21. Collins Uchechukwu O, Okikioluwa Stephen A, Darlington Nnamdi O, et al. Enzyme activities of liver function (biomarkers) in sickle cell anaemic patients attending Sickle Cell Anaemic Centre, Benin City, Edo State, Nigeria. *Int J Blood Res Disord* 2020; 7 (2). <https://doi.org/10.23937/2469-5696/1410057>
 - 22. Forse RA, Shizgal HM. Serum albumin and nutritional status. *J Parenter Enteral Nutr* 1980; 4 (5): 450-4. <https://doi.org/10.1177/014860718000400503>
 - 23. Babatunde HE, Bello AO, Adeboye MAN, et al. Cystatin C-derived estimated glomerular filtration rate in children with sickle cell anaemia. *BMC Nephrol* 2023; 24 (1): 349. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03393-x>
 - 24. Derebail VK, Zhou LY, Elshерif L, et al. Evaluating equations for estimated glomerular filtration rate (eGFR) in Patients with Sickle Cell Disease (SCD). *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 2545-6. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-163314>
 - 25. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: Normative data from twelve British studies. *PLoS One* 2014; 9 (12): e113637. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113637>
 - 26. Mitsopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, et al. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* 1998; 85 (1): 115-22. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.85.1.115>
 - 27. Alcazar J, Losa-Reyna J, Rodriguez-Lopez C, et al. The sit-to-stand muscle power test: An easy, inexpensive and portable procedure to assess muscle power in older people. *Exp Gerontol* 2018; 112: 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.08.006>
 - 28. Alcazar J, Kamper RS, Aagaard P, et al. Relation between leg extension power and 30-s sit-to-stand muscle power in older adults: validation and translation to functional performance. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 16337. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73395-4>
 - 29. Xavier RM, Dora JM, Barros E. Laboratório na prática clínica: a consulta rápida. 3a ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.
 - 30. Da Cruz GF, Lunz TM, Rocha De Jesus T, et al. Low appendicular skeletal muscle mass index is associated with the anthropometric variables of post-menopausal women. *BMC Geriatr* 2022; 22 (1): 639. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03313-y>
 - 31. Guirat Dhouib N, Khaled MB, Ouederni M, et al. Hypertransaminasemia revealing a clinically silent muscular dystrophy in a child with sickle cell disease. *Ann Hematol*

- 2018; 97 (11): 2261-2. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3360-3>
32. Tessier AJ, Wing SS, Rahme E, et al. Association of low muscle mass with cognitive function during a 3-year follow-up among adults aged 65 to 86 years in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *JAMA Netw Open* 2022; 5 (7): e2219926. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.19926>
33. Hou Y, Xie Z, Zhao X, et al. Appendicular skeletal muscle mass: A more sensitive biomarker of disease severity than BMI in adults with mitochondrial diseases. *PLoS One* 2019; 14 (7): e0219628. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219628>
34. Liem RI, Nevin MA, Prestridge A, et al. Functional capacity in children and young adults with sickle cell disease undergoing evaluation for cardiopulmonary disease. *Am J Hematol* 2009; 84 (10): 645-9. <https://doi.org/10.1002/ajh.21507>
35. Mostashari G, Quang T, Parker HE, et al. Exploring near infrared spectroscopy as a tool for monitoring tissue hemodynamics for patients with sickle cell disease. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 3862-3862. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-174241>
36. Gazza C, Wernecke E, Hazenberg E, et al. Correlation between disease biomarkers and hemoglobin F levels in sickle cell patients. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 5312-5312. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-190387>
37. Gonçalves CEA, Silva PO, Soares MS, et al. Muscle dysfunction is associated with poorer health-related quality of life in adults with sickle cell anaemia. *BMR* 2019; 32 (1): 43-53.
38. Alaka AA, Iyanda AA. Sickle cell disease complications and BMI percentiles of pediatric patients. *AJMAH* 2024; 22 (6): 178-87. <https://doi.org/10.9734/ajmah/2024/v22i61035>
39. Jackson E, Karlson CW, Herring W, et al. Prevalence of raised body mass index in paediatric sickle cell disease. *J Paediatrics Child Health* 2022; 58 (10): 1829-35. <https://doi.org/10.1111/jpc.16118>
40. Gupta GK, Sarkar PD, Manyal R, et al. Sickle cell disease: Assessment of hemostasis parameters in steady-state patients at tertiary care hospital, Indore, India. *Biomed Biotechnol Res J* 2022; 6 (1): 81-5. https://doi.org/10.4103/bbrj.bbrj_162_21
41. Krishnan S, Setty Y, Betal SG, et al. Increased levels of the inflammatory biomarker C-reactive protein at baseline are associated with childhood sickle cell vasocclusive crises. *Br J Haematol* 2010; 148 (5): 797-804. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08013.x>
42. Nnodim JK, Meludu SC, Dioka CE, et al. Evaluation of C-reactive protein and fibrinogen among Sickle cell disease patients. *Global J Sci Res* 2013; 1 (2): 60-2.
43. Walowski CO, Braun W, Maisch MJ, et al. Reference Values for skeletal muscle mass – current concepts and methodological considerations. *Nutrients* 2020; 12 (3): 755. <https://doi.org/10.3390/nu12030755>.
44. Otsuka R, Matsui Y, Tange C, et al. What is the best adjustment of appendicular lean mass for predicting mortality or disability among Japanese community dwellers? *BMC Geriatr* 2018; 18 (1):8. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0699-6>
45. Njoku F, Zhang X, Shah BN, et al. Biomarkers of clinical severity in treated and untreated sickle cell disease: a comparison by genotypes of a single center cohort and African Americans in the NHANES study. *Br J Haematol* 2021; 194 (4): 767-78. <https://doi.org/10.1111/bjh.17682>
46. Yahouédéhou SCMA, Da Guarda CC, Figueiredo CVB, et al. Hydroxyurea alters hematological, biochemical and inflammatory biomarkers in Brazilian children with SCA: Investigating associations with β S haplotype and α -thalassemia. *PLoS One* 2019; 14 (7): e0218040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218040>
47. Hyacinth HI, Adams RJ, Greenberg CS, et al. Effect of chronic blood transfusion on biomarkers of coagulation activation and thrombin generation in sickle cell patients at risk for stroke. *PLoS One* 2015; 10 (8): e0134193. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134193>
48. Cordeiro-Santanach A, Morales F, Parquet MDC, et al. The effect of IL-1 β inhibitor canakinumab (Ilaris®) on IL-6 production in human skeletal muscle cells. *PLoS One* 2025; 20 (3): e0316110. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0316110>
49. Wang D, Townsend LK, DesOrmeaux GJ, et al. GDF15 promotes weight loss by enhancing energy expenditure in muscle. *Nature* 2023; 619 (7968): 143-50. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06249-4>
50. De Paepe B. The cytokine growth differentiation factor-15 and skeletal muscle health: Portrait of an emerging widely applicable disease biomarker. *IJMS* 2022; 23 (21): 13180. <https://doi.org/10.3390/ijms232113180>
51. Chiariello A, Conte G, Rossetti L, et al. Different roles of circulating and intramuscular GDF15 as markers of skeletal muscle health. *Front Endocrinol* 2024; 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1404047>
52. Irazoki A, Gordaliza-Alaguero I, Frank E, et al. Disruption of mitochondrial dynamics triggers muscle inflammation through interorganellar contacts and mitochondrial DNA mislocation. *Nat Commun* 2023; 14 (1): 108. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35732-1>
53. Jeppesen TD. Aerobic exercise training in patients with mtDNA-related mitochondrial myopathy. *Front Physiol* 2020; 11.
54. Núñez-Robainas A, Guitart M, López-Postigo A, et al. Myostatin/Smad2/Smad3 pathway define a differential clinical phenotype in COPD-associated sarcopenia. *ERJ Open Res* 2025; 11 (2): 00772-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00772-2024>
55. Grunow JJ, Reiher K, Carbon NM, et al. Muscular myostatin gene expression and plasma concentrations are decreased in critically ill patients. *Critical Care* 2022; 26 (1): 237. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04101-1>
56. Constantin-Teodosiu D, Constantin D. Molecular mechanisms of muscle fatigue. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (21): 11587. <https://doi.org/10.3390/ijms22211587>
57. Setayesh T, Chi M, Oestreicher Z, et al. A Novel mouse model of hemoglobin-SC disease: Bridging the knowledge

- gap in sickle cell disease. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 620. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-206241>
58. Sathi BK. Hemoglobin SC disease: Phenotypic variability and therapeutic options. *AJBSR* 2020; 7 (5): 441. <https://doi.org/10.34297/AJBSR.2020.07.001194>
59. Lonardo MS, Guida B, Cacciapuoti N, et al. Evidence that skeletal muscles modulate HDL-cholesterol in metabolic healthy young adults. *Nutrients* 2024; 16 (8): 1110. <https://doi.org/10.3390/nu16081110>
60. Hao J Qi, Zhuang Z Xuan, Hu S Yue, et al. The association between non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHHR) and low muscle mass in adults aged 20–59: a population-based study in the United States. *Lipids Health Dis* 2024; 23 (1): 274. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02243-5>
61. Wang Y, Hu J, Shen H, et al. Crosstalk between skeletal muscle ratio and cholesterol metabolism disorders: a cross-section study. *BMC Endocrine Disorders* 2024; 24 (1): 123. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01660-y>
62. Liu J, Wang S, Shen Y, et al. Lipid metabolites and sarcopenia-related traits: a Mendelian randomization study. *Diabet Metab Syndr* 2024; 16 (1): 231. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01465-y>
63. Sun L, Yu Y, Niu B, Wang D. Red blood cells as potential repositories of microRNAs in the circulatory system. *Front Genet* 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00442>
64. Han P, Yuan C, Chen X, et al. Metabolic signatures and potential biomarkers of sarcopenia in suburb-dwelling older Chinese: based on untargeted GC-MS and LC-MS. *Skeletal Muscle* 2024; 14 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s13395-024-00337-3>
65. NASM. The NASM Guide to Sarcopenia: An Evidence-Based Review. 2024. https://www.nasm.org/docs/nasmlibraries/pdf/nasm_guide_to_sarcopenia_evidence-based_review.pdf?sfvrsn=3747810c_2&rsltid=AfmBOooCTWNmmPCg5WDPaTcVpS7-ah_mUjZ5kJZEgcLeVhIH2Pp8b_Qh

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.38

Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril en un hospital terciario de Puebla, México

Main bacteria isolated in cultures of patients with acute leukemia and febrile neutropenia in a tertiary hospital in Puebla, Mexico.

Emmanuel Jhovany Hernández Osorio, Silva Ruacho Rosa, Álvaro José Montiel Jarquín, Juan Carlos Solís Poblano, Nancy Berenice Sánchez Tomay, Melissa Daniela Martínez Ortiz, Sofía Aimé Alcocer Ortegón

Resumen

OBJETIVO: Conocer la prevalencia de bacterias grampositivas y gramnegativas en cultivos (hemocultivo y urocultivo) de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril en un hospital terciario de Puebla, México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional y prospectivo, efectuado en pacientes mayores de 18 años con leucemia aguda y neutropenia febril, a quienes se les realizaron hemocultivos y urocultivos en el Hospital de Especialidades Puebla, General de División Manuel Ávila Camacho, México, de febrero a julio de 2023.

RESULTADOS: De 180 pacientes con leucemia aguda y neutropenia, solo 87 manifestaron fiebre. Los hemocultivos fueron positivos en 27 (31%) pacientes, *Escherichia coli* se aisló en 16 (18.3%). Los urocultivos fueron positivos en 21 (24.1%) pacientes, *E. coli* se identificó en 11 (12.6%). Solo 2 (2.2%) urocultivos no fueron reportados.

CONCLUSIONES: En la mayoría de los pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril no se identificó un patógeno bacteriano. No hubo desarrollo bacteriano en 60 (68.9%) hemocultivos y 64 (73.5%) urocultivos. *E. coli* fue el patógeno bacteriano aislado con mayor frecuencia.

PALABRAS CLAVE: Neutropenia; leucemia aguda; quimioterapia; *E. coli*.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the prevalence of grampositive and gramnegative bacteria in cultures (blood and urine cultures) of patients with acute leukemia and febrile neutropenia in a tertiary hospital in Puebla, Mexico.

MATERIALS AND METHODS: An observational and prospective study was conducted in patients over 18 years of age with acute leukemia and febrile neutropenia, who underwent blood and urine cultures at the Puebla Specialty Hospital, General Division Manuel Avila Camacho, Mexico, from February to July 2023.

RESULTS: Of 180 patients with acute leukemia and neutropenia, only 87 had fever. Blood cultures were positive in 27 (31%) patients, and *Escherichia coli* was isolated in 16 (18.3%). Urine cultures were positive in 21 (24.1%) patients, and *E. coli* was identified in 11 (12.6%). Only 2 urine cultures (2.2%) were not reported.

CONCLUSIONS: In most patients with acute leukemia and febrile neutropenia, no bacterial pathogen was identified. No bacterial growth was observed in 60 (68.9%) blood cultures and 64 (73.5%) urine cultures. *E. coli* was the most frequently isolated bacterial pathogen.

KEYWORDS: Neutropenia; Acute leukemia; Chemotherapy; *E. coli*.

Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades de Puebla Manuel Ávila Camacho, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México.

Recibido: 22 de abril 2025

Aceptado: 27 de agosto 2025

Correspondencia

Emmanuel Jhovany Hernández Osorio
emma-jho@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Hernández-Osorio EJ, Ruacho-Rosa S, Montiel-Jarquín AJ, Solís-Poblano JC, Sánchez-Tomay NB, Martínez-Ortíz MD, Alcocer-Ortegón SA. Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril en un hospital terciario de Puebla, México. Hematol Méx 2025; 1: 1-8.

ANTECEDENTES

La neutropenia febril es una complicación frecuente en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia; representa una importante causa de morbilidad y mortalidad pese a los avances en su prevención y tratamiento que ha cambiado desde el decenio de 1960,^{1,2} cuando se demostró que la terapia antibacteriana empírica redujo las muertes resultantes de infección en comparación con los pacientes que esperaban resultados microbiológicos.¹ Su prevención y tratamiento apropiado son importantes para evitar complicaciones, que representan del 25 al 30%, con una tasa de mortalidad del 11%. En pacientes con sepsis o choque séptico la mortalidad puede ser, incluso, del 50%.² El riesgo de infección incrementa con la profundidad y duración de la neutropenia. Del 10 al 20% de los pacientes con recuento absoluto de neutrófilos menor de 100 células/ μ L manifiestan infección en el torrente sanguíneo,²⁻⁵ por lo tanto, el conocimiento de patógenos localmente prevalentes y de su patrón de resistencia es importante para guiar el tratamiento antibiótico.⁵ Durante los últimos 60 años ha habido fluctuaciones en el espectro epidemiológico de patógenos aislados en pacientes con neutropenia febril, inicialmente gramnegativos en el decenio de 1960 y posteriormente grampositivos en el de 1980; además, la frecuencia de infecciones bacterianas gramnegativas resistentes está aumentando.^{1,5}

Algunos centros reportan en el 50% de los pacientes bacteriemia por grampositivos y gramnegativos; no obstante, diversos centros que no indican profilaxis con fluoroquinolonas reportan un predominio de bacterias gramnegativas.² Los bacilos gramnegativos, en particular las Enterobacteriaceae (incluidas *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella* y de *Enterobacter*) y *Pseudomonas aeruginosa*, son históricamente los patógenos más comunes que causan infecciones del to-

rrente sanguíneo en pacientes neutropénicos con cáncer.⁶ La fuente más común de bacteriemia en esta población es la traslocación de bacterias entéricas al torrente sanguíneo.^{5,6} Los cocos grampositivos aislados con más frecuencia son *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Streptococcus* grupo *viridans*.^{1,5,6}

Más del 50% de los principales patógenos aislados en pacientes neutropénicos (es decir, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*) son resistentes a cefalosporinas, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. La resistencia a carbapenémicos está aumentando rápidamente y se identifica hasta en el 50% de los aislamientos de Enterobacteriaceae en algunos países europeos.⁷ En los últimos años se ha observado un aumento de cepas resistentes a β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas.⁸

Debido a que la causa microbiana suele desconocerse al inicio del tratamiento, y solo se logra identificar un origen infeccioso entre el 40 y el 50% de los casos, la elección del tratamiento empírico debe depender de los patógenos prevalentes localmente, así como de su sensibilidad antibiótica. Otros estudios reportan bacteriemia entre el 10 y el 30%.^{2,5,6}

El tipo de infección y microorganismo causal influye en la mortalidad de estos pacientes, por lo que es importante conocer la prevalencia de distintos patógenos, que puede variar entre países e, incluso, entre centros hospitalarios de una misma ciudad.⁸ En la actualidad en México no existen directrices para el tratamiento de pacientes adultos con neutropenia febril. El objetivo de este estudio fue conocer la prevalencia de bacterias grampositivas y gramnegativas en cultivos (hemocultivo y urocultivo) de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril en un hospital terciario de Puebla, México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional y prospectivo de una sola unidad hospitalaria para evaluar los resultados de hemocultivo y urocultivo obtenidos de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril, durante el periodo comprendido entre febrero y julio de 2023.

Criterios de inclusión: pacientes de 18 años o más con leucemia aguda que tuvieron neutropenia y fiebre (temperatura oral única $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ [101°F] o una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [100.4°F] sostenida durante una hora), con al menos un hemocultivo (obtenido de sangre periférica en la primera hora de manifestar la fiebre) y urocultivo reportado por el servicio de bacteriología en plataforma digital o manual.

Criterios de exclusión: pacientes con otros padecimientos hematológicos o que recibieron antibiótico de amplio espectro en los últimos 10 días.

Criterios de eliminación: pacientes con leucemia aguda que cursaron con neutropenia y fiebre, en quienes no pudo localizarse el resultado de hemocultivo-urocultivo, así como aplicación de antibiótico sin previa toma de hemocultivo y urocultivo.

Método para el cálculo del tamaño de muestra

Muestra total de pacientes conveniente al investigador. Selección basada en criterios específicos. Se utilizó estadística descriptiva; medidas de tendencia central, proporciones, frecuencia y distribución de frecuencias.

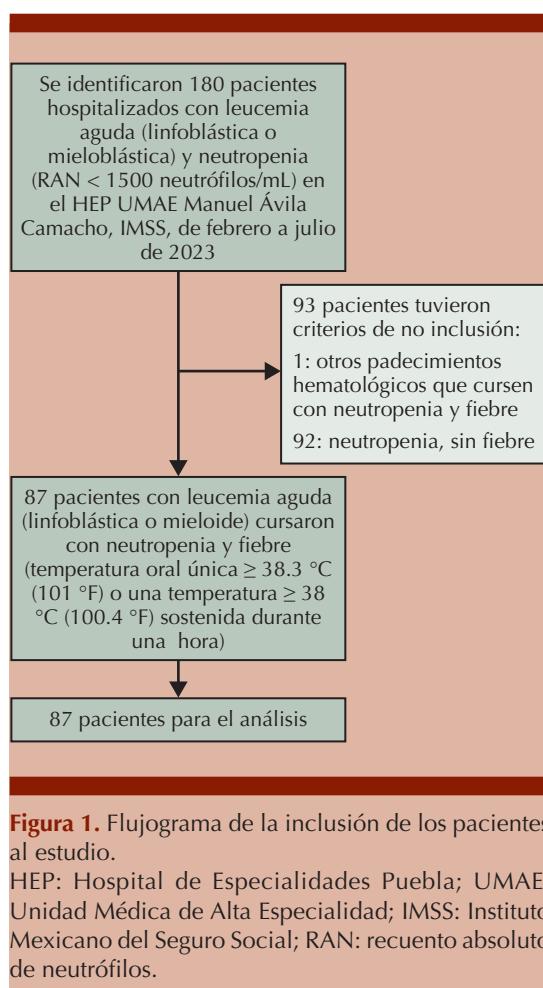
Consideraciones éticas

Este estudio se llevó a cabo de conformidad con las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki de 1964 y sus modificaciones posteriores. Fue aprobado por el comité de ética

de investigación en salud. Registro institucional IMSS R-2023-2101-028.

RESULTADOS

Se incluyeron 180 pacientes con leucemia aguda (linfoblástica o mieloblástica, confirmada por inmunofenotipo) y neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos ≤ 1500 neutrófilos/mL; **Figura 1**); solo 87 pacientes cumplieron con criterios de inclusión. La distribución entre mujeres y hombres no fue uniforme (57.4% mujeres vs 42.5% hombres). Los límites de edad fueron 18 y 74 años. De los pacientes incluidos, 50 (57.4%) tenían leucemia linfoblástica aguda y 37 (42.5%) leuce-



mia mieloblástica aguda. La fase de tratamiento con la que más se relacionó el episodio de neutropenia febril fue la inducción a la remisión (52.9%). En total, 59 (67.8%) episodios tuvieron neutropenia profunda con un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 100 neutrófilos/ μL , mientras que solo 38 (43.6%) episodios se asociaron con neutropenia prolongada (más de 7 días). El 66.6% de los pacientes ($n = 58$) recibió antibiótico profiláctico (trimetoprima-sulfametoazol), en ningún paciente se administró quinolona como profilaxis. Las demás características de los pacientes se muestran en el **Cuadro 1**.

La tasa de positividad para hemocultivos fue del 31% y para urocultivos del 24.1%. El 88.8% de los hemocultivos positivos dieron lugar a bacterias gramnegativas y el 11.1% a grampositivas. El

Cuadro 1. Características basales de todos los pacientes ($n = 87$)

Características	n
Edad, media \pm desviación estándar	43 \pm 14
Sexo	
Femenino, n (%)	50 (57.4)
Masculino, n (%)	37 (42.5)
Sin comorbilidades, n (%)	55 (63.2)
Comorbilidades, n (%)	32 (36.7)
Diabetes mellitus 2	10 (11.4)
Hipertensión arterial sistémica	8 (9.1)
Otra comorbilidad	11 (12.6)
Diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial sistémica	3 (3.4)
Leucemia aguda	
Leucemia aguda linfoblástica	50 (57.4)
Leucemia aguda mieloblástica	37 (42.5)
Tratamiento	
Inducción a la remisión	46 (52.8)
Consolidación	22 (25.2)
Mantenimiento	3 (3.4)
Paliativo	14 (16.0)
Sin quimioterapia	2 (2.2)
Profilaxis	
Presente	58 (66.6)
Ausente	29 (33.3)

90.4% de los urocultivos positivos dieron lugar a bacterias gramnegativas y el 9.5% a levaduras. Solo 2 (2.2%) urocultivos no se reportaron. *E. coli* fue el microorganismo gramnegativo más frecuente. Entre los aislamientos gramnegativos, se reportaron resistencias a ciprofloxacino en el 100% de los antibiogramas. No hubo crecimiento bacteriano en 60 hemocultivos (68.9%) y 64 urocultivos (73.5%). **Cuadro 2**

DISCUSIÓN

La neutropenia febril es una complicación grave en pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia, con alto riesgo de infecciones.⁹ La documentación microbiológica en este contexto clínico solo puede identificarse en menos del 30% de los casos, por lo que es importante conocer la prevalencia local de patógenos.^{2,5,6} Este estudio incluyó pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril, se centró en identificar bacterias grampositivas y gramnegativas reportadas en hemocultivos y urocultivos. Los resultados obtenidos indican que la existencia de bacterias gramnegativas fue mayor que la de bacterias grampositivas, similar a lo reportado por Zahid y su grupo¹⁰ y Rajendranath y colaboradores.¹¹

Los hallazgos de este estudio tienen implicaciones significativas para el desarrollo de estrategias terapéuticas en estos pacientes, permitiendo una indicación adecuada de antimicrobianos.

La reducción de leucocitos causada por toxicidad hematológica debido a quimioterapia lleva a complicaciones como neutropenia y fiebre, que pueden observarse en 8 casos por cada 1000 pacientes.^{2,12} Las infecciones son una complicación importante durante las fases intensivas de tratamiento de leucemia aguda y representan del 50 al 80% de morbilidad y mortalidad en esos pacientes.^{2,11} La incidencia de neutropenia febril en leucemia mieloide aguda es del 35 al 48% de los casos al diagnóstico y del 13 al 48% du-

Cuadro 2. Microorganismos bacterianos aislados en hemocultivos y urocultivos de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril

Hemocultivos			Urocultivos		
Microorganismos bacterianos	n = 87	%	Microorganismos bacterianos	n = 87	%
Sin desarrollo	60	68.9	Sin desarrollo	64	73.5
Con desarrollo	27	31.0	Con desarrollo	21	24.1
<i>E. coli</i> BLEE +	11	12.64	<i>E. coli</i> BLEE -	5	5.74
<i>E. coli</i> BLEE -	3	3.44	<i>E. coli</i> , BLEE desconocido	3	3.44
<i>E. coli</i> BLEE desconocido	2	2.29	<i>E. coli</i> BLEE +	3	3.44
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2.29	<i>Enterococcus</i> sp	4	4.59
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2.29	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3.44
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2.29	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	1.14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2.29	<i>Trichosporon asahii</i>	1	1.14
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	1.14	<i>Candida albicans</i> sp	1	1.14
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1.14	Sin reporte	2	2.29
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1.14			

BLEE: β-lactamasas de espectro extendido; +: positivo; -: negativo; SP: especie.

rante la quimioterapia de inducción en leucemia linfoblástica aguda.² Los pacientes con neutropenia y fiebre se diagnostican de acuerdo con la actual National Comprehensive Cancer Network (NCCN): una temperatura oral única de 38.3 °C (o equivalente) o más o 38 °C o más durante más de una hora en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 neutrófilos/μL, o ≤ 1000 neutrófilos/μL con una disminución prevista a ≤ 500 neutrófilos/μL durante las próximas 48 horas.^{6,13,14,15} No obstante, debe considerarse que la neutropenia puede depender de la etnia y clasificarse en leve, moderada, severa y profunda.^{3,14,16} En este estudio, el 67.8% de los pacientes tenía neutropenia profunda y el 43.6% neutropenia prolongada (más de 7 días), por lo que se consideraron pacientes en riesgo alto.¹⁷

Se obtuvo una tasa de positividad del hemocultivo del 31%, similar a lo reportado por Zahid y su grupo.¹⁰ No se encontraron diferencias de lo reportado por Klastersky y colaboradores² y Bayonas y su grupo⁸ respecto de la documentación microbiológica en el 20 al 30% de los casos, lo

que resalta la importancia de conocer la prevalencia de patógenos bacterianos aislados en estos pacientes y así poder dirigir el tratamiento antibiótico inicial. En el estudio de Guarana y su grupo¹⁸ una cobertura empírica adecuada (especialmente contra bacterias gramnegativas) se asoció con menor probabilidad de muerte prematura. El objetivo principal del tratamiento antibiótico empírico en pacientes con neutropenia y fiebre es prevenir la muerte temprana, principalmente en el contexto de bacteriemia debida a bacterias gramnegativas, que se asocia con alta mortalidad. A todos los pacientes con neutropenia febril se les debe dar el beneficio de un tratamiento empírico inicial que cubra, principalmente, patógenos gramnegativos.^{6,14,17,18} La primera dosis del tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse en la primera hora desde el inicio de los síntomas y tras la toma de muestras para cultivo.^{3,8}

En los últimos 40 años se han prescrito varios regímenes antibióticos para el tratamiento de la neutropenia febril, lo que refleja cambios en

la epidemiología de las infecciones bacterianas y la introducción de nuevos antimicrobianos y estrategias.¹⁸ La administración de quinolonas como profilaxis antibacteriana se ha restringido en nuestro hospital debido a las resistencias reportadas, principalmente a ciprofloxacino; esto último coincide con los resultados de este estudio y es similar a lo reportado por Jacobo y su grupo,⁵ en cuyo estudio la administración de quinolonas aumenta la incidencia de bacteriemia por grampositivos. Otras revisiones exponen los posibles beneficios de la profilaxis con fluoroquinolonas, aunque no es válido en regiones con alta prevalencia de patógenos resistentes, como es nuestro caso.¹⁹ Los resultados de este estudio demuestran que la profilaxis con fluoroquinolonas debe evitarse en esta población. La prescripción adecuada de antibióticos puede tener importantes implicaciones clínicas al reducir las complicaciones y mortalidad en estos pacientes.

A pesar de que la neutropenia febril sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas, la creciente prevalencia de resistencia a antimicrobianos requiere una reevaluación de la profilaxis con antibióticos y las estrategias de tratamiento.²⁰ Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes se han convertido en un reto terapéutico en esta población porque un tratamiento empírico inicial inadecuado puede repercutir gravemente en el pronóstico. No obstante, reducir la exposición a los antimicrobianos es uno de los pilares fundamentales en la lucha contra la resistencia.¹⁷ Esto contrasta con el estudio de Aguilar y su grupo,²¹ en el que el tratamiento antimicrobiano empírico puede suspenderse tras 72 horas de apirexia y recuperación clínica, independientemente del recuento de neutrófilos. Otros estudios, como el de Gustinetti y colaboradores,²² indican suspender el tratamiento empírico tras 48 horas de mantenerse afebril el paciente. Por lo tanto, la neutropenia y la fiebre constituyen un riesgo importante para el bienestar y la supervivencia

de los pacientes que reciben quimioterapia, por lo que se requieren profesionales sanitarios altamente calificados y con conocimientos basados en la evidencia científica.²³

Los estudios futuros deben investigar la prevalencia local de patógenos en hospitales donde se atienden pacientes con estas características. Sería útil conocer las resistencias bacterianas y estrategias terapéuticas en estos pacientes.

Este estudio fue diseñado desde un punto de vista práctico, enfocado a una complicación muy frecuente en pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril. Con los resultados obtenidos es posible dirigir el tratamiento antibiótico empírico inicial en la primera hora, antes de tener resultados microbiológicos definitivos. Esta investigación permitirá establecer un punto de referencia en nuestro centro de atención, así como mejorar el tratamiento de pacientes adultos con neutropenia febril y, en México, unificar criterios para el tratamiento, así como reevaluar los esquemas antibióticos actuales y sus modificaciones a futuro.

CONCLUSIONES

En la mayoría de los pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril no se logró identificar un patógeno bacteriano; no obstante, *E. coli* fue el patógeno bacteriano aislado con más frecuencia en esta unidad hospitalaria, tanto en hemocultivos como urocultivos. Se recomienda que cada unidad hospitalaria que trata pacientes oncohematológicos con quimioterapia dé seguimiento a los resultados de cultivos para determinar la epidemiología de las enfermedades infecciosas. El tratamiento antibiótico empírico debe adaptarse a los patógenos de prevalencia local y sus patrones de susceptibilidad, lo que disminuirá la posibilidad de resistencias bacterianas. Se propone un diagrama de flujo para la toma de cultivos en pacientes con neutropenia febril. **Figura 2**

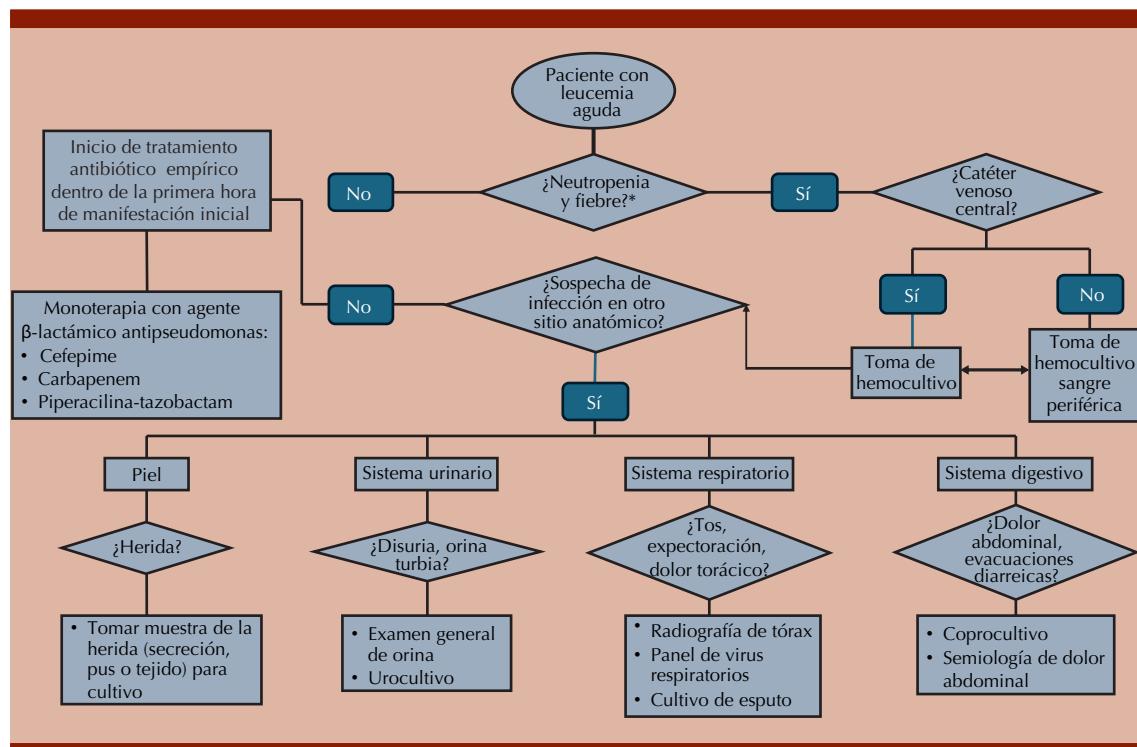


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso para la toma de cultivos en pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril.

Definición de neutropenia febril por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN): una temperatura oral única de 38.3 °C (o equivalente) o más o 38 °C o más durante una más de una hora en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 neutrófilos/µL, o ≤ 1000 neutrófilos/µL con una disminución prevista a ≤ 500 neutrófilos/µL durante las próximas 48 horas.^{3,6,13,14,15}

REFERENCIAS

- Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8 (4): 370-8. <https://doi.org.10.1007/s11899-013-0171-4>
- Klastersky J, Naurois J De, Rolston K, et al. Clinical practice guidelines management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical practice guidelines. *Ann Oncolog* 2016; 27 (Supplement 5): v111-8. <https://doi.org.10.1093/annonc/mdw325>
- Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36 (14): 1443-53. <https://doi.org.10.1200/JCO.2017.77.6211>
- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31 (6): 794-810. <https://doi.org.10.1200/JCO.2012.45.8661>
- Jacob LA, Lakshmaiah KC, Govindbabu K, et al. Clinical and microbiological profile of febrile neutropenia in solid tumors and hematological malignancies at a tertiary cancer care center in South India. *Indian J Cancer* 2014; 51 (4): 464-468. <https://doi.org.10.4103/0019-509X.175330>
- Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2019; 15 (1): 19-24. <https://doi.org.10.1200/JOP.18.00269>
- Francesc Escrihuela V, Laporte J, Albasanz-puig A. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32 (Suppl. 02): 55-8.
- Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21 (1): 75-86. <https://doi.org.10.1007/s12094-018-1983-4>

9. Thowinson M, Hernández A. Neutropenia febril inducida por quimioterapia e infecciones asociadas: una revisión de la literatura. *Gac Mex Oncol* 2019; 18 (4): 328-333.
10. Zahid KF, Hafeez H, Afzal A. Bacterial spectrum and susceptibility patterns of pathogens in adult febrile neutropenic patients: a comparison between two time periods. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21 (4): 146-9.
11. Rajendranath R, Balasubramaniyam VKK, Vijayakumar V, et al. Factors predicting outcome in high risk febrile neutropenia in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia: A prospective, observational study from South India. *Indian J Cancer* 2014; 51 (4): 481-486. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.175303>
12. Al-Ahwal MS, Al-Sayws F, Johar I. Febrile neutropenia comparison between solid tumours and hematological malignancies. *PAN Arab Med* 2005; 2: 4-7.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Plymouth Meeting (PA): NCCN; Versión 3.2024.
14. Kaushansky K. Williams hematology. Tenth edit. New York: McGraw Hill; 2021.
15. Calik S, Ari A, Bilgir O, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J* 2018; 39 (9): 878-885. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.9.22824>
16. Green JR, Carpenter SL. Consultative hematology 1: hospital-based and selected outpatient topics. American Society of Hematology. Self-Assessment Program. 8th Washington, 2022: 34-62.
17. Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Ramón J, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* 2020; 38 (4): 174-181. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.013>
18. Guarana M, Nucci M, Nouér SA. Shock and early death in hematologic patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63 (11). <https://doi.org/10.1128/AAC.01250-19>
19. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect* 2018; 76 (1): 20-37. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.10.009>
20. Bosnak C, Akova M. Febrile neutropenia management in high-risk neutropenic patients: a narrative review on antibiotic prophylaxis and empirical treatment. *Expert Rev Anti-infective Ther* 2025; 1-15. <https://doi.org/10.1080/14787210.2025.2487149>
21. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (how long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4 (12): e573-e583. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30211-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30211-9)
22. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence* 2016; 7 (3): 280-297. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1156821>
23. Ferreira JN, Correia LRBR, Oliveira RM, et al. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Rev Bras Enferm* 2017; 70 (6): 1301-1308. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0247>

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.40

Velocidad de sedimentación globular en la práctica clínica: aplicaciones y limitaciones

Erythrocyte sedimentation rate in clinical practice: Applications and limitations.

Lizbeth Grimaldo,¹ Samantha Climaco Arvizu²

Resumen

ANTECEDENTES: La velocidad de sedimentación globular es una prueba hematológica clásica utilizada como marcador inespecífico de inflamación. A pesar del desarrollo de biomarcadores más sensibles y específicos, como la proteína C reactiva, la interleucina 6, la procalcitonina y la calprotectina, la velocidad de sedimentación globular sigue usándose ampliamente, especialmente en contextos clínicos con acceso limitado a tecnologías más avanzadas.

OBJETIVO: Analizar la precisión diagnóstica y la utilidad clínica de la velocidad de sedimentación globular en comparación con biomarcadores inflamatorios modernos en enfermedades distintas a la polimialgia reumática y la arteritis temporal.

METODOLOGÍA: Revisión narrativa y sistemática conforme a los lineamientos PRISMA 2020. Se incluyeron estudios clínicos en adultos que comparan la velocidad de sedimentación globular con al menos uno de los biomarcadores modernos mencionados. La búsqueda se hizo en PubMed y Scopus entre 2010 y el 2025; se aplicaron criterios estrictos de inclusión y exclusión.

RESULTADOS: De 198 registros identificados, se seleccionaron 10 estudios relevantes. La velocidad de sedimentación globular mostró menor sensibilidad y especificidad en comparación con la proteína C reactiva, la interleucina 6, la procalcitonina y la calprotectina en la mayor parte de los escenarios clínicos. Sin embargo, su utilidad persiste en ciertos contextos, especialmente cuando supera umbrales específicos (más de 30 mm/h), en combinación con otros marcadores o en la evaluación inicial de pacientes sin acceso a pruebas modernas.

CONCLUSIÓN: La velocidad de sedimentación globular conserva valor diagnóstico como prueba complementaria de bajo costo. No debe interpretarse de forma aislada, sino integrada al juicio clínico, especialmente en regiones con recursos limitados.

PALABRAS CLAVE: Sedimentación sanguínea; inflamación; proteína C reactiva.

Abstract

BACKGROUND: Erythrocyte sedimentation rate is a classic hematological test used as a nonspecific marker of inflammation. Although newer biomarkers such as C-reactive protein, interleukin 6, procalcitonin, and calprotectin offer greater sensitivity and specificity, erythrocyte sedimentation rate remains widely utilized, particularly in settings with limited access to advanced laboratory diagnostics.

OBJECTIVE: To assess the diagnostic accuracy and clinical utility of erythrocyte sedimentation rate in comparison to modern inflammatory biomarkers in diseases other than polymyalgia rheumatica and temporal arteritis.

METHODOLOGY: A narrative and systematic review conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines. The review included clinical studies involving adults, retrieved from PubMed and Scopus databases (2010-2025), that directly compared erythrocyte

¹ Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación, Ciudad de México.

² Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

Recibido: 24 de febrero 2025

Aceptado: 18 de junio 2025

Correspondencia

Samantha Climaco Arvizu
climaco86@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Grimaldo L, Climaco-Arvizu S. Velocidad de sedimentación globular en la práctica clínica: aplicaciones y limitaciones. Hematol Méx 2025; 1: 1-12.

sedimentation rate with at least one modern biomarker and reported sensitivity, specificity, or other relevant diagnostic metrics.

RESULTS: Out of the 198 publications initially screened, 10 studies fulfilled the eligibility criteria and were included in the qualitative synthesis. Overall, erythrocyte sedimentation rate demonstrated lower sensitivity and specificity compared to C-reactive protein, interleukin 6, procalcitonin and calprotectin in most clinical settings. Nonetheless, erythrocyte sedimentation rate retained clinical value in specific contexts, particularly when used in combination with other tests or in cases where values exceeded defined thresholds (e.g., > 30 mm/h).

CONCLUSION: Erythrocyte sedimentation rate remains a relevant, low-cost complementary test in inflammatory and infectious disease assessment. However, its interpretation must be integrated with clinical findings and other laboratory parameters, especially in resource-constrained environments where more specific biomarkers may be unavailable.

KEYWORDS: Erythrocyte sedimentation; Inflammation; C-reactive protein.

ANTECEDENTES

El laboratorio clínico es una pieza clave de los servicios de salud; desempeña un papel decisivo en el estudio, prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de diversas enfermedades. Está integrado por diferentes áreas especializadas, cuyo objetivo es realizar análisis físicos, químicos o biológicos de distintos componentes y productos del cuerpo humano.^{1,2} Una de estas áreas es la de hematología, que se centra en el estudio de la sangre, los órganos hematopoyéticos y las enfermedades relacionadas. Para ello, se utilizan diversas pruebas: hemograma, frotis de sangre periférica, coagulometría y velocidad de sedimentación globular.³

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es una prueba hematológica rutinaria, barata y sencilla de llevar a cabo. Mide la velocidad de sedimentación (mm/h) de los eritrocitos en el plasma proveniente de una muestra de sangre anticoagulada, depositada en el fondo de un tubo vertical estandarizado.⁴ Esta prueba

se utiliza en la práctica clínica para detectar inflamación de origen inespecífico, así como para evaluar y vigilar infecciones, procesos inflamatorios agudos, neoplasias y enfermedades autoinmunitarias. Sin embargo, su utilidad clínica y diagnóstica es objeto de debate porque refleja un proceso fisiológico complejo en lugar de un analito único. Esto limita su sensibilidad y especificidad, lo que ha llevado al desarrollo y uso de métodos alternativos más precisos para su reemplazo o complementación.⁵ Si bien estos métodos modernos ofrecen mayor especificidad, la VSG sigue siendo un método diagnóstico complementario de bajo costo y fácil acceso, especialmente en entornos con recursos limitados.

El objetivo de esta revisión narrativa y sistemática fue analizar el uso actual de la VSG en enfermedades distintas a la polimialgia reumática y la arteritis temporal, afecciones en las que su utilidad diagnóstica está bien establecida y respaldada por guías clínicas y estudios observacionales de alta calidad. Al centrarse en

escenarios clínicos contemporáneos menos tradicionales, se busca evaluar críticamente el valor actual de esta prueba frente a biomarcadores más sensibles y específicos.

Evolución histórica de la velocidad de sedimentación globular

Durante el siglo XIX, ante la alta prevalencia de enfermedades infecciosas, como la tuberculosis y otras infecciones bacterianas, y la escasez de métodos diagnósticos específicos, se buscó desarrollar técnicas simples y baratas que evaluaran indirectamente la inflamación. En este contexto surgió la VSG, inicialmente descrita por Edmund Biernacki en 1897, quien demostró su relación con las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, proponiendo su utilidad clínica para diagnosticar y vigilar enfermedades febres.⁶ **Figura 1**

Veinte años más tarde, Ludwik Hirschfeld (1884-1954) observó el fenómeno de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en sangre extraída de pacientes con malaria durante un brote epidémico en Serbia.⁷ Robert Sanno Fahraeus (1888-1968) propuso la utilización de la VSG como prueba de embarazo y exploró su aplicabilidad en diversas enfermedades.⁸ Alf Vilhelm Albertsson Westergren (1891-1968) introdujo el uso de citrato sódico como anticoagulante y reportó su utilidad para determinar el pronóstico en pacientes con tuberculosis. En 1935 Maxwell Myer Wintrobe modificó la metodología de la VSG.⁹ Sin embargo, Westergren estableció los estándares para esta prueba, adoptados oficialmente por el Comité Internacional de Estandarización en Hematología (ICSH, por sus siglas en inglés).¹⁰ En la actualidad los métodos Westergren y Wintrobe siguen siendo los más utilizados en laboratorios clínicos. **Figura 2**

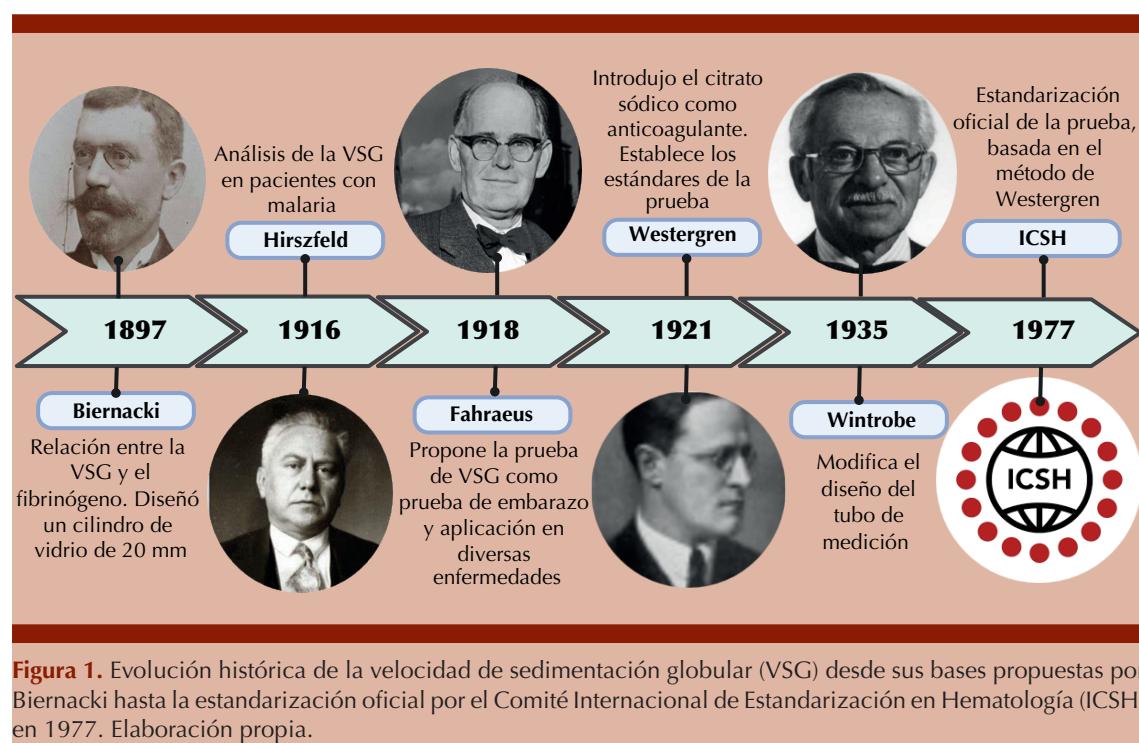


Figura 1. Evolución histórica de la velocidad de sedimentación globular (VSG) desde sus bases propuestas por Biernacki hasta la estandarización oficial por el Comité Internacional de Estandarización en Hematología (ICSH) en 1977. Elaboración propia.

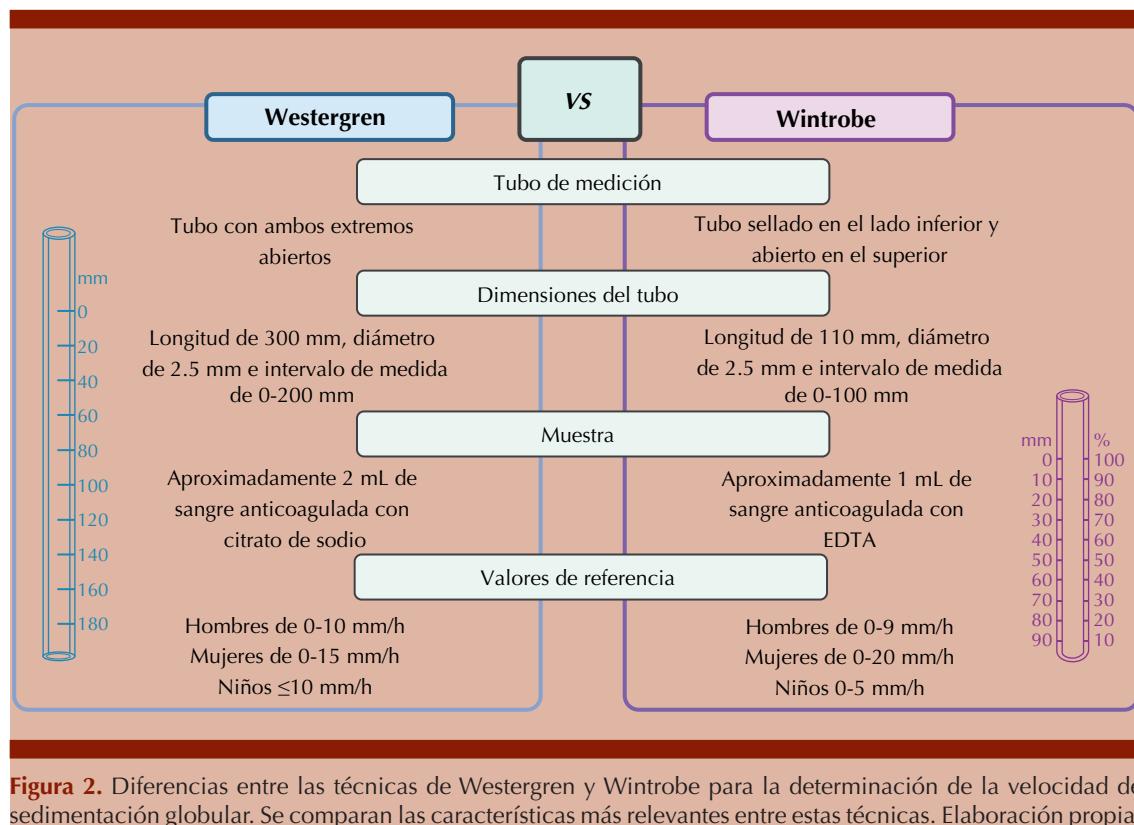


Figura 2. Diferencias entre las técnicas de Westergren y Wintrobe para la determinación de la velocidad de sedimentación globular. Se comparan las características más relevantes entre estas técnicas. Elaboración propia.

Fundamento fisiológico y factores que afectan la precisión de la velocidad de sedimentación globular

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un marcador inespecífico de inflamación que depende de la concentración de proteínas de fase aguda, reguladas por mecanismos innatos en respuesta a infecciones y procesos inflamatorios. Las principales proteínas de fase aguda incluyen el fibrinógeno, el plasminógeno, la proteína C reactiva (PCR), la alfa-1 antitripsina, la haptoglobina y las proteínas del complemento. Estas proteínas se incrementan en personas con enfermedades inflamatorias, como infecciones, neoplasias malignas o trastornos autoinmunitarios.⁵ Las proteínas de fase aguda con carga positiva aumentan la constante dieléctrica de la sangre y neutralizan las cargas

negativas del ácido siálico en la superficie de los eritrocitos. Esto reduce la repulsión electrostática y favorece la formación de pilas de monedas (rouleaux), lo que aumenta la velocidad de sedimentación de los eritrocitos y, en consecuencia, la VSG.¹¹

El proceso de sedimentación consta de tres fases: agregación, precipitación y empaquetado; en la primera, los eritrocitos se agrupan, en la segunda, se precipitan y, en la tercera, se empaquetan en el fondo del tubo. La agregación es la etapa más determinante para el resultado de la prueba.^{12,13}

Diversos factores pueden afectar los valores de la VSG: condiciones ambientales, técnicas, fisiológicas y patológicas. Los principales factores que alteran la VSG se resumen en el Cuadro 1.^{5,11,14,15}

Cuadro 1. Factores que afectan el valor de la velocidad de sedimentación globular

	Técnicos	Ambientales	Fisiológicos	Patológicos
Aumentan la velocidad de sedimentación globular	Inclinación del tubo Vibraciones Llenado inadecuado del tubo Formación de burbujas	Luz solar directa Temperatura ambiental alta	Edad Sexo Embarazo Ciclo menstrual	Anemia Macroцитosis Aglutininas frías Mieloma múltiple Fibrinógeno elevado Infecciones Inflamación Neoplasias
Disminuyen la velocidad de sedimentación globular	Tiempo prolongado (más de 4 horas) de desarrollo de la prueba, lo que provoca que los eritrocitos se vuelvan esféricos Las muestras coaguladas inhiben formación de rouleaux Incremento en cantidad de anticoagulante			Policitemia Microcitosis Esferocitosis Drepanocitosis Hipofibrinogenemia Hipogammaglobulinemia

Descripción de los factores que comúnmente influyen en el aumento o disminución de los valores de la velocidad de sedimentación globular.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática y narrativa según las directrices PRISMA 2020 para evaluar la sensibilidad, especificidad y utilidad clínica de la velocidad de sedimentación globular (VSG) comparada con biomarcadores inflamatorios modernos (PCR, IL-6, PCT y calprotectina) en adultos con enfermedades inflamatorias o infecciosas. Se utilizó la estrategia PICO: población (adultos de 18 años o más con sospecha o diagnóstico de estas enfermedades), intervención (VSG), comparación (biomarcadores modernos) y resultados (sensibilidad, especificidad, valor diagnóstico y limitaciones clínicas).

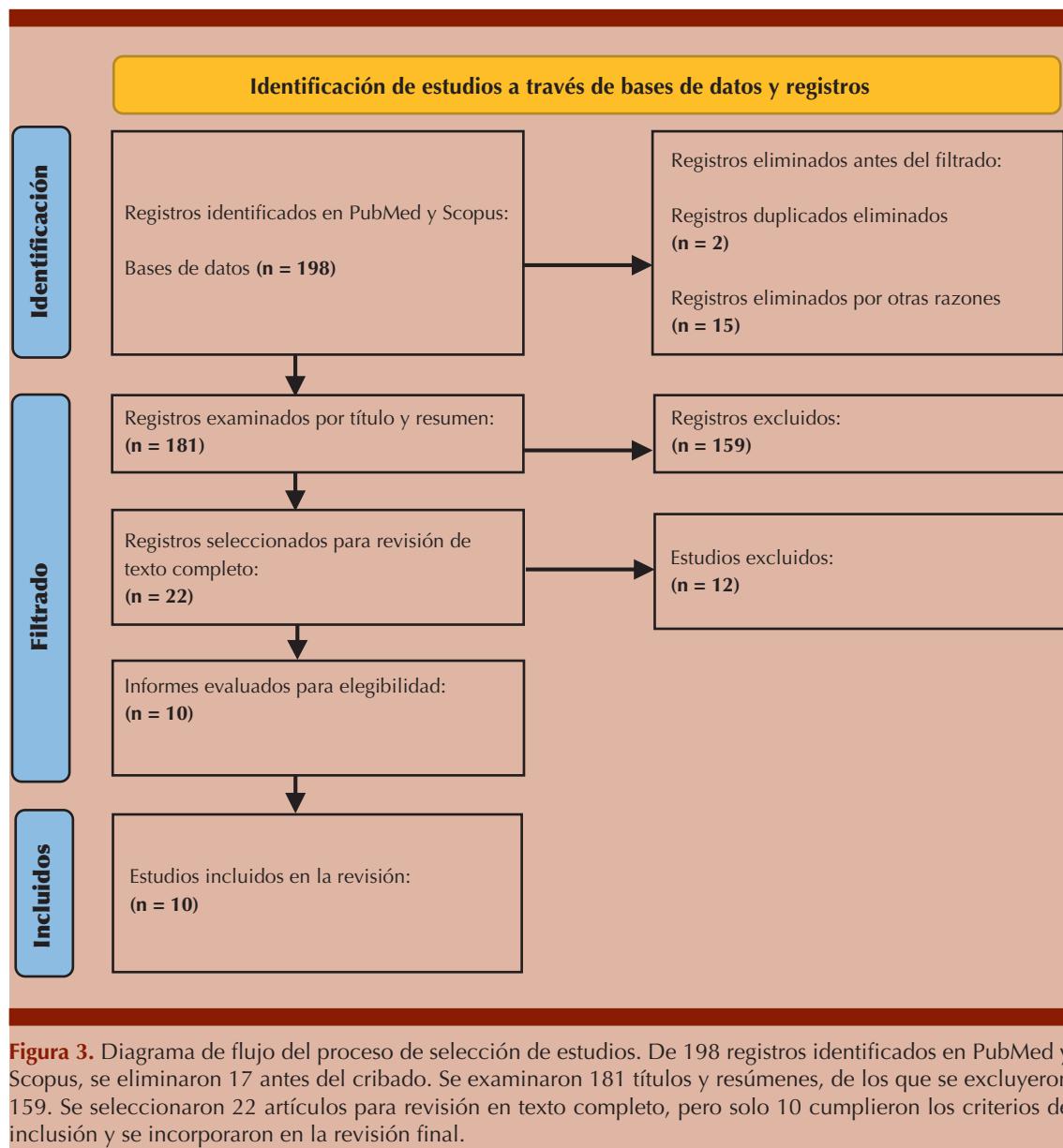
La búsqueda se hizo en PubMed y Scopus (de enero de 2010 a enero de 2025) con términos específicos: *Erythrocyte sedimentation rate*, *C-reactive protein*, *procalcitonin*, *interleukin 6*, *calprotectin*, *sensitivity and specificity*, *diagnostic accuracy* y *clinical utility*, con filtros para estudios

clínicos (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas o narrativas y metanálisis) en inglés o español. Se excluyeron estudios pediátricos, animales, sin grupo comparativo o sin métricas diagnósticas relevantes. Dos revisoras (LG y SCA) evaluaron títulos, resúmenes y textos completos; las discrepancias se resolvieron por consenso.

RESULTADOS

De 198 registros identificados, se evaluaron 22 informes completos y se incluyeron 10 estudios finales en la síntesis cualitativa (**Figura 3**) que compararon la velocidad de sedimentación globular (VSG) con biomarcadores inflamatorios modernos: PCR, IL-6, PCT y calprotectina, principalmente. **Cuadro 2**

El análisis narrativo reveló que la utilidad de la VSG depende, en gran medida, del contexto clínico y del comparador elegido. Se identificaron cuatro grandes grupos patológicos:



Cuadro 2. Comparación entre la velocidad de sedimentación globular (VSG) y biomarcadores modernos

ID	Estudio (año) y condición	n	Biomarcadores comparados	Sensibilidad-especificidad u otra métrica	Papel clínico de la VSG	Tipo de estudio
1	Parghane, 2017. ¹⁶ Sacroileítis en espondiloartritis	155	VSG, PCR, SPECT-TC	SPECT-TC: sensibilidad 90%, especificidad 80%, exactitud 87%; VPP 92%, VPN 75%; VSG exactitud 58%; PCR 33%	La SPECT-TC supera con creces a la VSG y la PCR en sensibilidad y especificidad para detectar sacroileítis; la VSG puede servir para orientar cuando no se dispone de métodos de imagen avanzados	Estudio clínico
2	Kuo, 2018. ¹⁷ Infección periprotésica de cadera	25	RT-PCR, VSG más PCR	RT-PCR (16S/28S rRNA): sensibilidad 100%, especificidad 99.5%; VPP 96.1%, VPN 100%; VSG y PCR claramente inferiores ($p = 0.004$ y 0.010, respectivamente)	La RT-PCR molecular descarta de forma fiable la infección protésica cuando es negativa y la confirma con alta certeza cuando es positiva, superando claramente a la VSG y a la PCR; por ello, la VSG queda relegada y sugiere no usarse como prueba principal en infecciones articulares periprotésicas	Estudio clínico
3	Costa, 2012. ¹⁸ Infección periprotésica de cadera	77	VSG, PCR	VSG: sensibilidad 89%, especificidad 69%, falsos negativos 10.8%; PCR: sensibilidad 93%, especificidad 40%, falsos negativos 7%; VSG + PCR: falsos negativos 3%	Complementaria – Combinar VSG y PCR para diagnosticar infecciones periprotésicas de cadera; solicitarlas de manera simultánea disminuye el riesgo de resultados falsos negativos	Estudio clínico
4	Fu, 2019. ¹⁹ Infección periprotésica de articulación	45	Viscosidad, VSG, PCR	Viscosidad sinovial \leq 11.8 mPa·s: sensibilidad 93%, especificidad 67%; PCR \geq 10 mg/L: sensibilidad 80%, especificidad 80%; VSG \geq 30 mm/h: sensibilidad 33%, especificidad 100%; D-dímero \geq 850 ng/mL: sensibilidad 67%, especificidad 60%	La prueba de viscosidad sinovial ofrece la mejor sensibilidad para detectar infecciones articulares periprotésicas; la VSG, aunque poco sensible, aporta la especificidad más alta (100%), útil para confirmar infección cuando resulta positiva. Combinar viscosidad (para no pasar casos) con VSG y PCR (para reducir falsos positivos)	Estudio clínico
5	Koh, 2017. ²⁰ Infección periprotésica de articulación	60	Tira LE, VSG, PCR	Tira LE ++: sensibilidad 84%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 79%, exactitud 90%; concordancia visual-lector 90% ($\alpha = 0.894$); grado LE correlaciona con leucocitos sinoviales $p = 0.695$ y con porcentaje PMN $p = 0.638$ correlación moderada con PCR/VSG	Un resultado LE ++ confirma la infección (especificidad = VPP 100%); si resulta negativo, persiste un 21% de riesgo, por lo que puede combinarse con VSG-PCR para no pasar por alto una quinta parte de los casos	Estudio clínico

Cuadro 2. Comparación entre la velocidad de sedimentación globular (VSG) y biomarcadores modernos (continuación)

ID	Estudio (año) y condición	n	Biomarcadores comparados	Sensibilidad-especificidad u otra métrica	Papel clínico de la VSG	Tipo de estudio
6	Yang, 2021. ²¹ Infecciones articulares periprotésicas	156	Fibrinógeno plasmático, VSG, PCR, leucocitos	Fibrinógeno plasmático $\geq 4.2 \text{ g/L}$: sensibilidad 86%, especificidad 90%, AUC 0.916; VSG: AUC 0.822	El fibrinógeno sérico es el biomarcador más preciso y rentable para diagnosticar infección periprotésica; desplaza a la VSG (y a la PCR) como prueba de primera línea, aunque la VSG sigue siendo útil donde el fibrinógeno no esté disponible	Estudio clínico
7	Domecky, 2023. ²² Artroplastia de rodilla (infección asociada con el implante)	12 estudios	VSG, PCR, IL-6, procalcitonina	Evidencia heterogénea, no concluyente	La calidad global de los estudios fue baja. Se observó potencial para otras citocinas (IL-1ra, IL-8) y MCP-1	Revisión sistemática
8	Menees, 2015. ²³ Síndrome de intestino irritable -enfermedad inflamatoria intestinal	12 estudios (n = 2145)	VSG, PCR, calprotectina	PCR $\leq 0.5 \text{ mg/L}$ o calprotectina $\leq 40 \mu\text{g/g}$; VPN $\geq 99\%$ (riesgo EII $\leq 1\%$); VSG sin valor diagnóstico	La PCR o calprotectina descartan la enfermedad inflamatoria intestinal con un VPN $\geq 99\%$; la VSG no añade valor en este escenario	Revisión sistemática
9	Park, 2013. ²⁴ Pielonefritis aguda	240	Procalcitonina, VSG, PCR	Procalcitonina $\geq 0.42 \text{ ng/mL}$: sensibilidad 80%, especificidad 50%, AUC 0.68 (mortalidad 28 días); VSG y PCR ultrasensible sin diferencias entre grupos de severidad	La procalcitonina $\geq 0.42 \text{ ng/mL}$ identifica pielonefritis grave y alto riesgo de mortalidad, superando la capacidad de la VSG y la PCR; la VSG no añade valor en la estratificación inicial	Estudio clínico
10	Zhang, 2020. ²⁵ COVID-19	28 estudios (n = 4663 pacientes)	IL-6, PCR, VSG	PCR $\uparrow 73.6\%$; VSG $\uparrow 61.2\%$; IL-6 $\uparrow 53.1\%$; albúmina sérica $\downarrow 62.9\%$; eosinófilos $\downarrow 58.4\%$; linfopenia 47.9%; LDH $\uparrow 46.2\%$	IL-6 y PCR son los predictores más fiables de gravedad en COVID-19; la VSG, aunque se eleva en cerca del 61% de los casos, no aporta valor pronóstico independiente	Metanálisis

AUC: área bajo la curva ROC; α : coeficiente alfa de concordancia; D-dímero: dímero de fibrina; IL-1ra, antagonista del receptor de interleucina-1; IL-6-IL-8, interleucina 6-interleucina 8; LE: estearasa leucocitaria (tira reactiva); LDH: lactato deshidrogenasa; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; PCR: proteína C reactiva; PCR-16S/RT-PCR (16S/28S rRNA): reacción en cadena de la polimerasa dirigida a genes ribosomales bacterianos; PMN: neutrófilos polimorfonucleares; ρ : coeficiente de Spearman; SPECT-TC: tomografía computada de emisión de fotón único-tomografía computada; VPP-VPN, valor predictivo positivo-negativo; VSG: velocidad de sedimentación globular.

- 1) En los trastornos gastrointestinales, la combinación de PCR ≤ 0.5 mg/L o calprotectina ≤ 40 $\mu\text{g/g}$ alcanza un valor predictivo negativo superior al 99% para descartar enfermedad inflamatoria intestinal, de modo que la VSG no añade información diagnóstica y no se recomienda para distinguirla del síndrome de intestino irritable.
- 2) En la pielonefritis aguda, la procalcitonina (PCT ≥ 0.42 ng/mL) demuestra una sensibilidad del 80% y un área bajo la curva de 0.68 para predecir complicaciones y mortalidad a 28 días. Sin embargo, ni la VSG ni la PCR ultrasensible logran discriminar la severidad de manera fiable ni guiar las decisiones clínicas en el tratamiento inicial.
- 3) En COVID-19, si bien la VSG se eleva en, aproximadamente, el 61% de los pacientes, esta variación no se correlaciona de forma consistente con la evolución clínica ni con el riesgo de muerte. En su lugar, marcadores como la IL-6 y la PCR ofrecen un valor pronóstico sólido y sirven de guía para la toma de decisiones terapéuticas.
- 4) En las infecciones músculo-articulares, en sacroileítis, la VSG alcanza solo un 58% de exactitud frente al 87% de la SPECT-TC. En prótesis de cadera, su sensibilidad es de alrededor del 89% y la especificidad del 69%, pero, al combinarse con PCR, los falsos negativos disminuyen del 10.8 al 3%, mientras que la RT-PCR de 16S/28S logra casi un 100% de sensibilidad y especificidad, dejando a la VSG en un papel secundario. La medición de viscosidad sinovial alcanza una sensibilidad del 93% frente al 33% de la VSG (que, no obstante, mantiene una especificidad del 100% a partir de 30 mm/h), lo que obliga a usar la VSG solo para confirmar sospechas clí-

nicas elevadas. En la infección de rodilla, la tira de estearasa leucocitaria “++” confirma con 100% de especificidad y valor predictivo positivo, relegando la VSG a un recurso adicional cuando la primera resulta negativa. El fibrinógeno plasmático, con un área bajo la curva de 0.916, supera claramente al 0.822 de la VSG, lo que lo sitúa como prueba de primera línea y deja a la VSG para situaciones en las que no haya acceso a ese biomarcador. Por último, en infecciones asociadas con implantes articulares los umbrales varían entre 20 y 35 mm/h y las sensibilidades y especificidades varían ampliamente (38-89% y 64-92%, respectivamente), de modo que la evidencia resulta heterogénea y no justifica recomendar la VSG como marcador independiente.

DISCUSIÓN

La utilidad clínica de la velocidad de sedimentación globular (VSG) debe valorarse siempre en el contexto de sus limitaciones intrínsecas, la disponibilidad de biomarcadores más específicos y sensibles y de una evaluación clínica integral.^{26,27} En esta revisión quedó patente que la VSG muestra sensibilidades y especificidades inferiores a las de la PCR, la IL-6 o la PCT, y responde con más lentitud a los cambios inflamatorios, por lo que no resulta adecuada como prueba de detección primaria en individuos asintomáticos ni como único marcador para descartar procesos graves en pacientes sintomáticos.^{27,28,29} No obstante, su capacidad para alcanzar hasta un 100% de especificidad a umbrales elevados (≥ 30 mm/h)¹⁹ la hace útil como método confirmatorio de bajo costo.

La persistencia de su uso en condiciones como la polimialgia reumática y la arteritis temporal se justifica por décadas de evidencia clínica acumulada (**Figura 4**). En la polimialgia reumática, más del 90% de los pacientes tiene VSG supe-

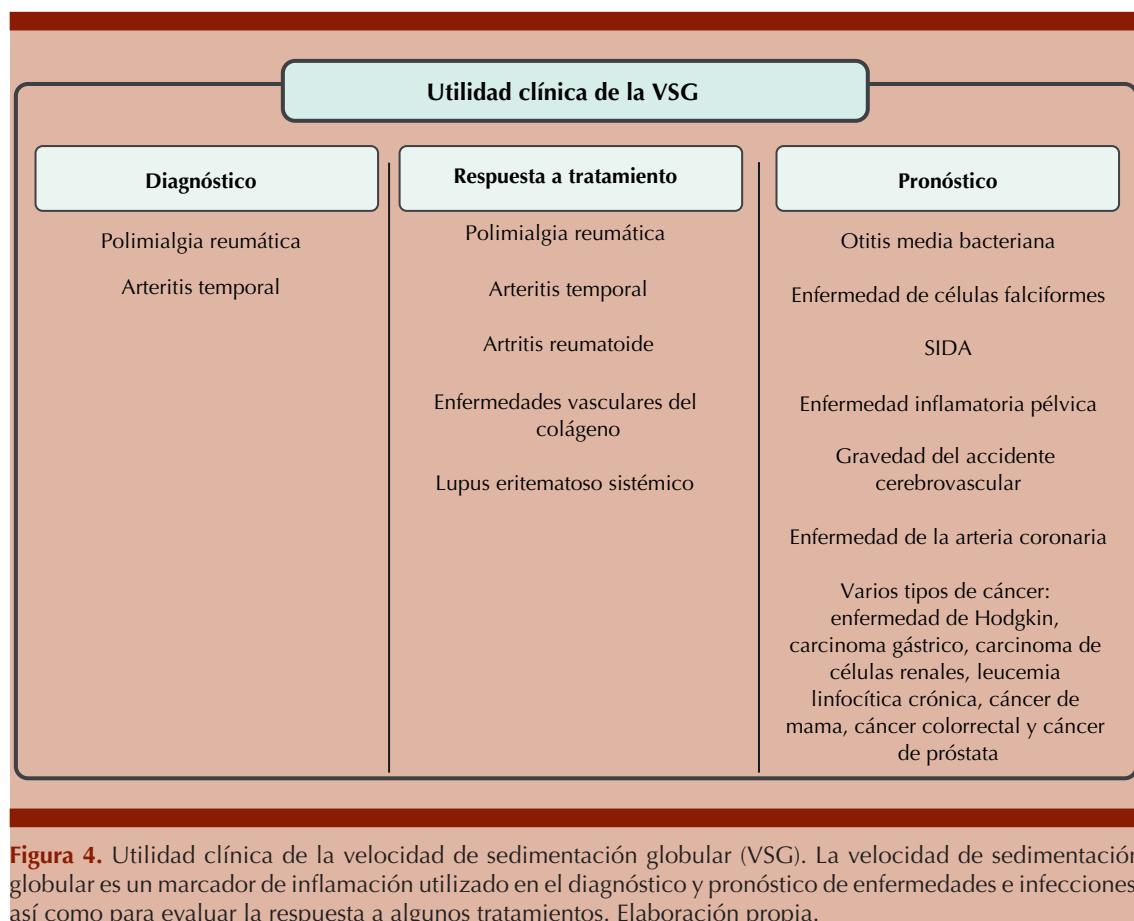


Figura 4. Utilidad clínica de la velocidad de sedimentación globular (VSG). La velocidad de sedimentación globular es un marcador de inflamación utilizado en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades e infecciones, así como para evaluar la respuesta a algunos tratamientos. Elaboración propia.

rior a 40 mm/h y su rápida normalización tras iniciar dosis bajas de corticosteroides confirma la respuesta al tratamiento.^{14,30,31} No obstante, hasta el 22% de los pacientes pueden iniciar con VSG normal; en estos casos, la elevación simultánea de la PCR o la detección de bursitis proximal por ecografía permiten afianzar el diagnóstico.³² En la arteritis de células gigantes, la VSG suele superar los 50 mm/h y forma parte de los criterios de clasificación, pero entre el 5 y el 30% de los pacientes mantienen valores normales. Por ello, la combinación de VSG y PCR incrementa la sensibilidad diagnóstica y, cuando la sospecha clínica es alta, justifica la biopsia de arteria temporal para confirmar la

vasculitis,^{33,34} lo que reafirma su función como prueba de confirmación barata y de fácil acceso.

En entornos oncológicos o infecciosos, su valor como marcador pronóstico es limitado y debe interpretarse con extrema cautela. Entre los diversos estudios, algunos muestran una correlación entre la VSG elevada y un mal pronóstico en cáncer, pero no específicas ni suficientes para orientar decisiones terapéuticas por sí sola.^{5,14,29}

Por último, la revisión reafirmó las observaciones de Domeky y su grupo, en las que 12 estudios de infección asociada con implantes articulares usaron umbrales muy dispares (20-35 mm/h) y

reportaron sensibilidades del 38 al 89% y especificidades del 64 al 92%, lo que impide extraer conclusiones sólidas o proponer un umbral único para la VSG.²² Sin embargo, acotamos los umbrales útiles de la VSG. Confirma infección protésica con especificidad en el 100% cuando es igual o mayor de 30 mm/h en combinación con PCR (sensibilidad: 33-89%) y alcanza un 58% de exactitud en sacroileítis. Al comparar con viscosidad sinovial (sensibilidad: 93%), tira LE (especificidad: 100%), fibrinógeno (área bajo la curva: 0.916) y PCR molecular (sensibilidad: 100%, especificidad: 99.5%), estas pruebas superan a la VSG como diagnóstico primario.

CONCLUSIÓN

La revisión respalda el uso de la velocidad de sedimentación globular como prueba confirmatoria de bajo costo y amplia disponibilidad en entornos con recursos limitados. Su mayor valor reside en contextos donde se necesite validar sospechas clínicas y cuando no se dispone de biomarcadores más específicos. Siempre debe interpretarse junto con la historia clínica, el examen físico y pruebas complementarias. Si bien el avance de la medicina de precisión impulsa el uso de pruebas más sensibles y específicas, esta transición debe considerar las desigualdades en los recursos entre distintos sistemas de salud. Por tanto, la velocidad de sedimentación globular no debe descartarse, pero tampoco sobreutilizarse: su vigencia depende de un uso razonado, ajustado al contexto clínico y a las posibilidades diagnósticas disponibles.

REFERENCIAS

1. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-007-SSA3-2017, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.
2. Gondres Legró KM, Domínguez Cardosa M, González Flores AJ, Paez Candelaria Y. Medisan 2009; 28 (1).
3. Hatton C. Introduction to haematology. In: Hatton C, Hay D, editors. Oxford Textbook of Medicine. Oxford University PressOxford; 2020: 5169-71. <https://doi.org/10.1093/med/9780198746690.003.0510>
4. Costenbader KH, Chibnik LB, Schur PH. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. Clin Exp Rheumatol 2007; 25 (5): 746-9.
5. Tishkowsky K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate. StatPearls 2020.
6. Grzybowski A, Sak J. Edmund Biernacki (1866-1911): Discoverer of the erythrocyte sedimentation rate. On the 100th anniversary of his death. Clin Dermatol 2011; 29 (6): 697-703. <https://doi.org/10.1016/j.cldermatol.2011.08.033>
7. Grzybowski A, Sak J. A short history of the discovery of the erythrocyte sedimentation rate. Int J Lab Hematol 2012; 34 (4): 442-4. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2012.01430.x>
8. McCabe BH. A brief history of the erythrocyte Sedimentation Rate Lab Med 1985; 16 (3): 177-8. <https://doi.org/10.1093/labmed/16.3.177>
9. Zlonis M. The mystique of the erythrocyte sedimentation rate. A reappraisal of one of the oldest laboratory tests still in use. Clin Lab Med 1993; 13 (4): 787-800.
10. Jou JM, Lewis SM, Briggs C, et al. ICSH review of the measurement of the erythrocyte sedimentation rate. Int J Lab Hematol 2011; 33 (2): 125-32. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2011.01302.x>
11. Navarro MP. Velocidad de sedimentación globular: métodos y utilidad clínica. Comunidad y Salud 2019; 17 (2).
12. Fabry T. Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation. Blood. 1987; 70 (5): 1572-6.
13. Hashemi R, Majidi A, Motamed H, et al. Erythrocyte sedimentation rate measurement using as a rapid alternative to the Westergren method. Emerg (Tehran) 2015; 3 (2): 50-3.
14. Kahar MA. Erythrocyte sedimentation rate (with its inherent limitations) remains a useful investigation in contemporary clinical practice. Ann Pathol Lab Med 2022; 9 (6): R9-17. <https://doi.org/10.21276/APALM.3155>
15. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously. Postgrad Med 1998; 103 (5): 257-74. <https://doi.org/10.3810/pgm.1998.05.493>
16. Parghane RV, Singh B, Sharma A, et al. Role of 99mTc-methylene diphosphonate SPECT/CT in the detection of sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: Comparison with clinical markers and MRI. J Nucl Med Technol 2017; 45 (4): 280-4. <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.193094>
17. Kuo FC, Lu YD, Wu CT, et al. Comparison of molecular diagnosis with serum markers and synovial fluid analysis in patients with prosthetic joint infection. Bone Joint J 2018; 100-B (10): 1345-51. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.100B10.BJJ-2018-0096.R1>
18. Costa CR, Johnson AJ, Naziri Q, et al. Efficacy of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level in determining periprosthetic hip infections. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2012; 41 (4): 160-5.
19. Fu J, Ni M, Chai W, et al. Synovial fluid viscosity test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infec-

- tion. J Arthroplasty 2019; 34 (6): 1197-200. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.02.009>
20. Koh IJ, Han SB, In Y, et al. The leukocyte esterase strip test has practical value for diagnosing periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty: A multicenter study. J Arthroplasty 2017; 32 (11): 3519-23. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.06.008>
21. Yang F, Zhao C, Huang R, et al. Plasma fibrinogen in the diagnosis of periprosthetic joint infection. Sci Rep 2021; 11 (1): 677. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80547-z>
22. Domecky P, Rejman Patkova A, et al. Inflammatory blood parameters as prognostic factors for implant-associated infection after primary total hip or knee arthroplasty: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord 2023; 24 (1): 383. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06500-z>
23. Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults With IBS. Am J Gastroenterol 2015; 110 (3): 444-54. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.6>
24. Park JH, Wee JH, Choi SP, Park KN. Serum procalcitonin level for the prediction of severity in women with acute pyelonephritis in the ED: value of procalcitonin in acute pyelonephritis. Am J Emerg Med 2013; 31 (7): 1092-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.04.012>
25. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Scand J Clin Lab Invest 2020; 80 (6): 441-7. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1768587>
26. Singh P, Vajpayee AB. ESR in modern era. J Assoc Phys India 2017; 2: 35-7.
27. Romero JM. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. Med Integral 2002; 39 (7): 325-34.
28. Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. Am Fam Physician 1999; 60 (5): 1443-50.
29. Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. South Med J 1998; 91 (3): 220-5.
30. Bochen K, et al. ESR: an old marker with new applications. J Pre-Clin Clin Res 2011; 5 (2): 50-5.
31. Saurav A, Rina M. Polymyalgia Rheumatica. StatPearls. 2024.
32. Kara M, Alp G, Koç AM. Diagnostic difficulties in polymyalgia rheumatica cases with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values. Medicine 2023; 102 (39): e35385. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000035385>
33. Chan FLY, Lester S, Whittle SL, Hill CL. The utility of ESR, CRP and platelets in the diagnosis of GCA. BMC Rheumatol 2019; 3 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s41927-019-0061-z>
34. Carvajal Alegria G, Nicolas M, van Sleen Y. Biomarkers in the era of targeted therapy in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: is it possible to replace acute-phase reactants? Front Immunol 2023; 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1202160>

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

Impact of MYC, BCL2, and/or BCL6 expression on the survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma.

Efecto de la expresión de MYC, BCL2 o BCL6 en la supervivencia de pacientes con linfoma difuso de células grandes B

Katherine Madelyn Rocío Rodríguez Fuentes,¹ Carlos Martínez Murillo,¹ Efreen Horacio Montaño Figueroa,¹ Juan José Navarrete Pérez,² Carolina García Castillo,³ Karla Daniela Reynaga de Santiago,⁴ Juan Francisco Zazueta Pozos,¹ Gilberto Israel Barranco Lampón^{1,3}

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the prognostic significance of MYC, BCL2, and BCL6 expression in a Mexican cohort of patients with diffuse large B-cell lymphoma.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study including patients with *de novo* diffuse large B-cell lymphoma diagnosed at the Hospital General de México between 2014 and 2018. Immunohistochemistry was used to assess protein expression, with positivity defined as > 40% for MYC, > 70% for BCL2, and > 50% for BCL6.

RESULTS: There were included 220 patients. Median age was 58 years, and 56.4% were male. MYC, BCL2, and BCL6 were positive in 30%, 27.3%, and 10% of cases, respectively. With a median follow-up of 19 months, the 3-year overall survival was significantly lower in MYC-positive vs negative cases and in BCL2-positive vs negative cases. Double-expressor lymphomas (MYC+/BCL2+) had the worst prognosis. BCL6 expression did not significantly impact overall survival. In multivariate analysis, extranodal disease and MYC+/BCL2+ status were independent predictors of poor overall survival.

CONCLUSIONS: MYC and BCL2 expression, individually and combined, are associated with inferior survival in Mexican patients with diffuse large B-cell lymphoma, underscoring the importance of routine immunohistochemical evaluation for risk stratification.

KEYWORDS: Lymphoma, large B-cell, diffuse; Prognosis; Mexico.

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la importancia pronóstica de la expresión de MYC, BCL2 y BCL6 en una cohorte mexicana de pacientes con linfoma difuso de células B grandes.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo que incluyó pacientes con linfoma difuso de células B grandes *de novo*, diagnosticados en el Hospital General de México entre 2014 y 2018. Se utilizó inmunohistoquímica para evaluar la expresión proteica; la positividad se definió como más del 40% para MYC, más del 70% para BCL2 y más del 50% para BCL6.

RESULTADOS: Se incluyeron 220 pacientes. La mediana de edad fue de 58 años y el 56.4% eran varones. MYC, BCL2 y BCL6 fueron positivos en el 30, 27.3 y 10% de los casos, respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 19 meses, la supervivencia global a tres años fue significativamente menor en los casos con MYC positivo frente a negativo y en los casos con BCL2 positivo frente a negativo. Los linfomas de

¹ Departamento de Hematología.

² Departamento de Patología.

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

³ Departamento de Hematología, Hos-

pital Central Militar, Ciudad de México.

⁴ Departamento de Medicina Interna, Hos-

pital General de Xoco, Ciudad de México.

Received: January 24th, 2024

Accepted: March 3th, 2025

Correspondence

Gilberto Israel Barranco Lampón
drgibalampon@gmail.com

This article must be quoted: Rodríguez-Fuentes KMR, Martínez-Murillo C, Montaño-Figueroa EH, Navarrete-Pérez JJ, García-Castillo C, Reynaga-de Santiago KD, Zazueta-Pozos JF, Barranco-Lampón GI. Impact of MYC, BCL2, and/or BCL6 expression on the survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Méx 2025; 1: 1-7.

doble expresión (MYC+/BCL2+) mostraron el peor pronóstico. La expresión de BCL6 no afectó significativamente la supervivencia global. En el análisis multivariable, la enfermedad extranodal y el estado MYC+/BCL2+ fueron predictores independientes de mala supervivencia global.

CONCLUSIONES: La expresión de MYC y BCL2, individual y combinada, se asocia con menor supervivencia en pacientes mexicanos con linfoma difuso de células B grandes, lo que subraya la importancia de la evaluación immunohistoquímica rutinaria para la estratificación del riesgo.

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

INTRODUCTION

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common lymphoma in Mexico; it represents up to 64% of B-cell lymphomas, while in the United States up to 40% of all lymphomas.^{1,2} DLBCL can be divided into germinal center B cell type (GCB type) and non-germinal center B cell type (non-GCB type) based on the presence or absence of three biomarkers, CD10, BCL-6, and MUM-1 in immunohistochemical staining using antibodies against CD10, IRF4/MUM1, and BCL6.^{2,3} Treatment is based on immunochemotherapy with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP). Immunochemotherapy treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) can achieve between 50-70% success, depending on factors such as age, extranodal involvement, DHL serum levels, ECOG-performance, abnormalities genetic, among others.^{2,4}

MYC is rearranged in 5% to 15% of DLBCL, and is frequently associated with BCL2 or, to a lesser extent, BCL6 translocation, in the so-called “double-hit” or “triple-hit” lymphomas that are included in the updated WHO classification in

the new category of high-grade B-cell lymphoma (HGBL), with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6.^{5,6}

MYC protein expression is detected in a higher proportion of DLBCL (30%-50%) and is associated with concomitant expression of BCL2 in 20% to 35% of cases. In several but not all studies, the double-expressor lymphomas have a worse outcome than other DLBCL, NOS but they are not as aggressive as the HGBL, with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6.^{5,7} Patients with either MYC/BCL6 rearrangements or MYC/BCL6 co-expression did not always have poorer prognosis.⁸

The study aimed to investigate the prognostic value of expression of MYC, BCL2, and/or BCL6 in a Mexican population of diffuse large B-cell lymphoma patients.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study conducted at the Hospital General de México Dr Eduardo Liceaga, Mexico City. The study protocol was approved by the institutional review board. The study comprised 354 patients with de novo DLBCL who were treated with immunotherapy, R-CHOP, or more

intensive treatment between January 2014 and December 2018.

Patients' medical records were thoroughly revised, and relevant data were collected. These included baseline patient characteristics, pre-treatment investigations, treatment response, the time of death, and the last time of follow up.

The histological diagnosis of DLBCL was performed by local pathologists using the initial diagnostic biopsies. Cell-of-origin (COO) was determined by the Hans algorithm. Subsequently, the expression of MYC, BCL2, and BCL6 was analyzed; specimens that expressed > 40% of MYC, > 70% of BCL2, and > 50% of BCL6 were classified as positive. The patients included in the present study were selected only by the availability of the evaluation of MYC, BCL2, and BCL6 expression. Continuous data were presented as median and range while categorical data were expressed as number and percentage.

The primary endpoint of the present study was overall survival (OS) calculated from the date of diagnosis until death due to any cause and was censored at the last follow-up. All survival curves were obtained by the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant in all analyses.

To evaluate the presence of an interaction between expression of MYC, BCL2, BCL6 and other risk factors (age >60 years, ECOG >1, extranodal presentation, elevated LDH, COO and stage III/IV) a multivariate Cox regression model for OS was developed that included these variables and their product. Statistical analyses were carried out with SPSS 25.

RESULTS

Immunohistochemical data to evaluate the expression of MYC, BCL2 and BCL6 were available

for 220 of the 354 patients. The median age was 58 years (18-90) predominantly affecting the male sex (56.4%). The general clinical characteristics of the patients are shown in **Table 1**.

Table 1. Patient general characteristics

	n (%)
Age	
< 60 years	110 (50)
≥ 60 years	110 (50)
Gender	
Male	124 (56.4)
Female	96 (43.6)
ECOG performance	
0, 1	86 (39.1)
2, 3, 4	134 (60.9)
Clinical stage	
I, II	71 (32.3)
III, IV	149 (67.7)
LDH level	
Normal	80 (36.4)
Elevated	140 (63.6)
Extranodal disease	
Absent	83 (37.7)
Present	137 (62.3)
Cell-of-origin	
GC	124 (56.4)
Non-GC	85 (38.6)
Unclassifiable	11 (5)
IPI	
Low risk	49 (22.3)
Low-intermediate risk	57 (25.9)
High-intermediate risk	59 (26.8)
High risk	25 (25)
MYC expression	
Positive	154 (70)
Negative	66 (30)
BCL2 expression	
Positive	160 (72.7)
Negative	60 (27.3)
BCL6 expression	
Positive	198 (90)
Negative	22 (10)
First line treatment	
RCHOP or RCHOP-like regimen	195 (88.7)
None	25 (11.4)

Expression of MYC, BCL2 and BCL6 was 30%, 27.3% and 10% respectively.

Outcomes

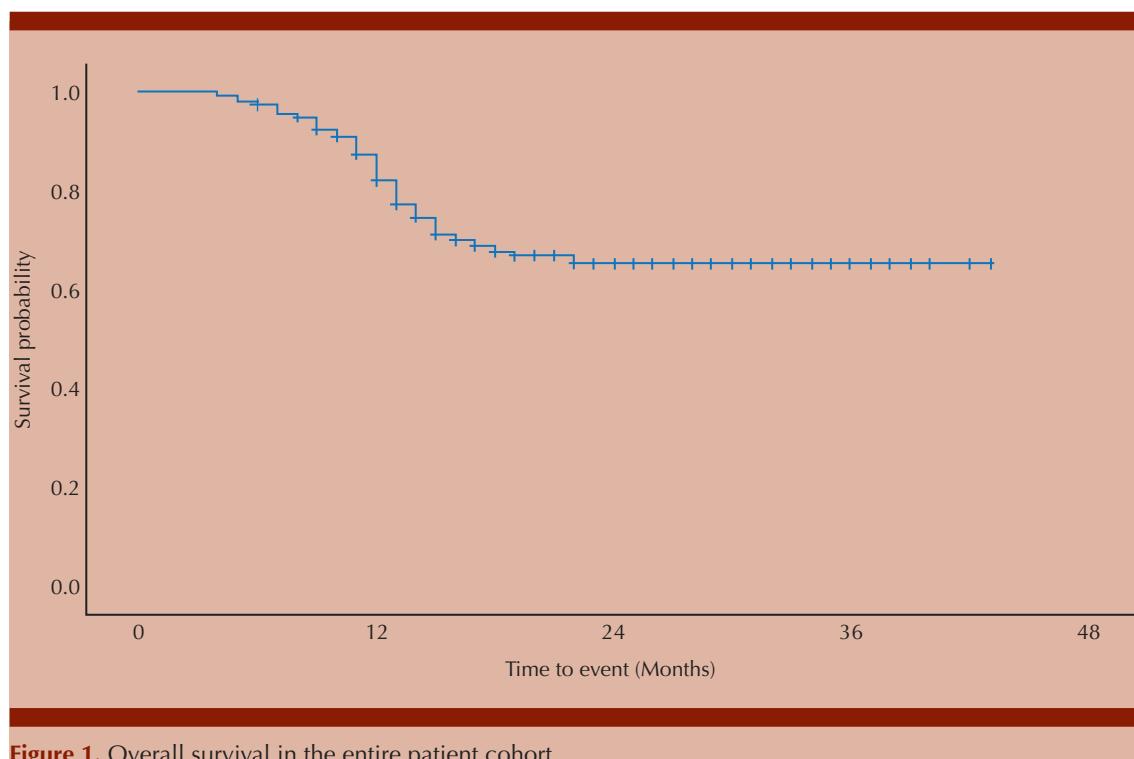
Most patients (88.7%) received R-CHOP or CHOP-like chemotherapy of which 56.8% achieved a complete response. Patients whose lymphoma recurred despite first-line therapy were treated with a variety of secondary regimens. Hematopoietic transplantation was not performed in any patient for relapsed disease.

Overall survival

With a median follow-up of 19 months (range, 4 to 43 months) the 3-year OS in the entire patient cohort was 70% (66 of the 220 patients died), the median OS was not reached (**Figure 1**). There was a significant difference in 3-year OS between the MYC positive and negative cases (39% vs 78%; $p < 0.001$).

< 0.001), BCL2 positive and negative cases (41% vs 76%; $p < 0.001$), but not for BCL6 positive or negative cases (53% vs 67%; $p = 0.27$; **Figure 2**). Median OS was not reached (95% CI not estimable) in the MYC negative vs 15 months (95% CI 11.6-18.3) in the MYC positive cases; not reached (95% CI not estimable) in the BCL2 negative vs 15 months (95% CI 11.8-18.2) in the BCL2 positive cases and not reached (95% CI not estimable) in the BCL6 negative and positive groups. In MYC and BCL2 positive cases, the 3-year OS was even lower (33% vs 75%; $p < 0.001$). No difference in OS was observed between CG and non-CG cases (69% vs 62%; $p = 0.26$).

By multivariate Cox's proportional regression analysis, the proportional individual risk for extranodal presentation (HR 1.98, 95% CI 1.15-3.41; $p = 0.01$), and MYC plus BCL2 expression (HR 4.03, 95% CI 2.40-6.75; $p < 0.001$) were significant for lower OS. **Table 2 and Figure 3**



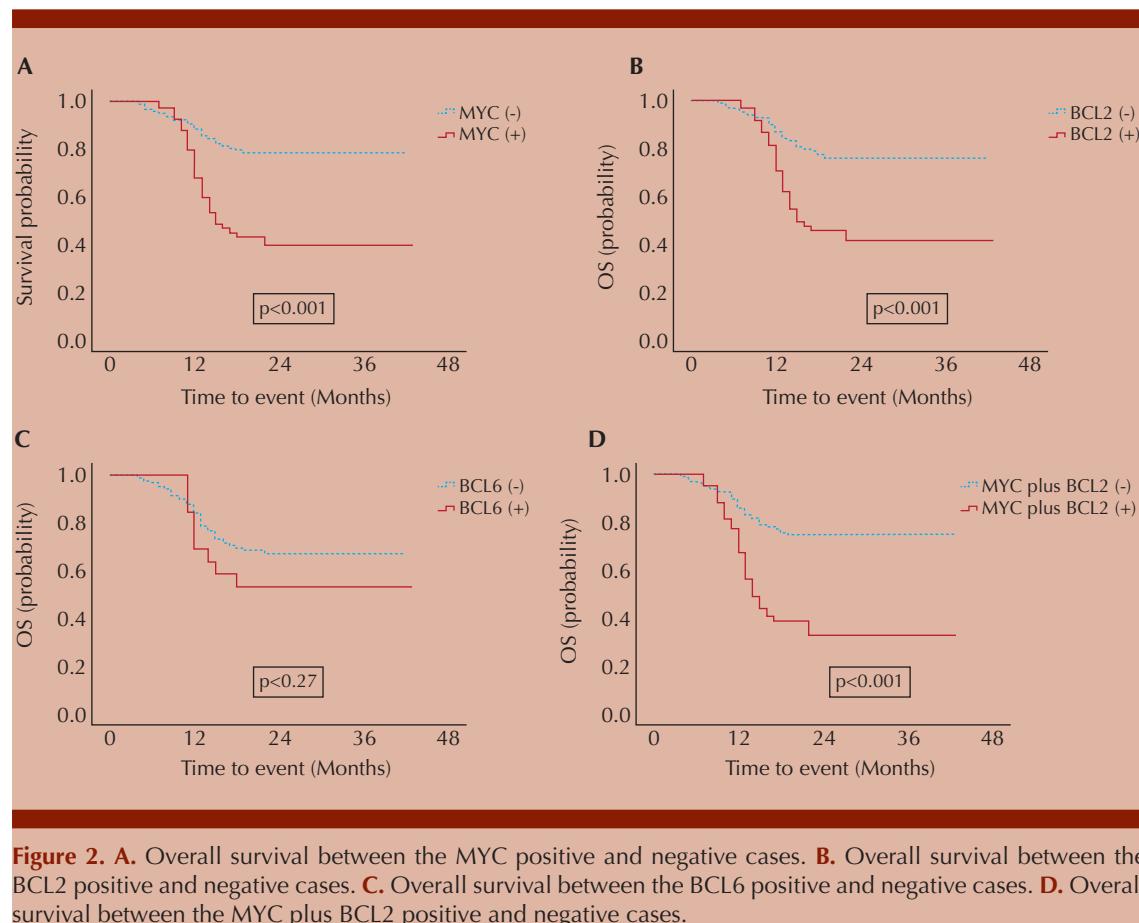


Figure 2. **A.** Overall survival between the MYC positive and negative cases. **B.** Overall survival between the BCL2 positive and negative cases. **C.** Overall survival between the BCL6 positive and negative cases. **D.** Overall survival between the MYC plus BCL2 positive and negative cases.

Table 2. Univariate and multivariate analysis of survival

	Unadjusted HR (CI 95%)	p	Adjusted HR (CI 95%)	p
Age > 60 years	1.38 (0.85-2.26)	0.18	1.38 (0.84-2.27)	0.19
ECOG performance > 1	0.82 (0.5-1.33)	0.42	0.69 (0.42-1.14)	0.15
Extranodal involvement	1.77 (1.03-3.01)	0.03	1.98 (1.15-3.41)	0.01
Cell-of-origin (Non-GC)	1.47 (0.98-2.20)	0.06	1.39 (0.93-2.08)	0.10
Elevated LDH	1.20 (0.83-1.73)	0.32	1.60 (0.94-2.72)	0.08
Clinical stage III-IV	1.36 (0.8-2.3)	0.24	1.32 (0.77-2.26)	0.30
MYC and BCL2 expression	3.33 (2.04-5.43)	0.00	4.03 (2.40-6.75)	0.00

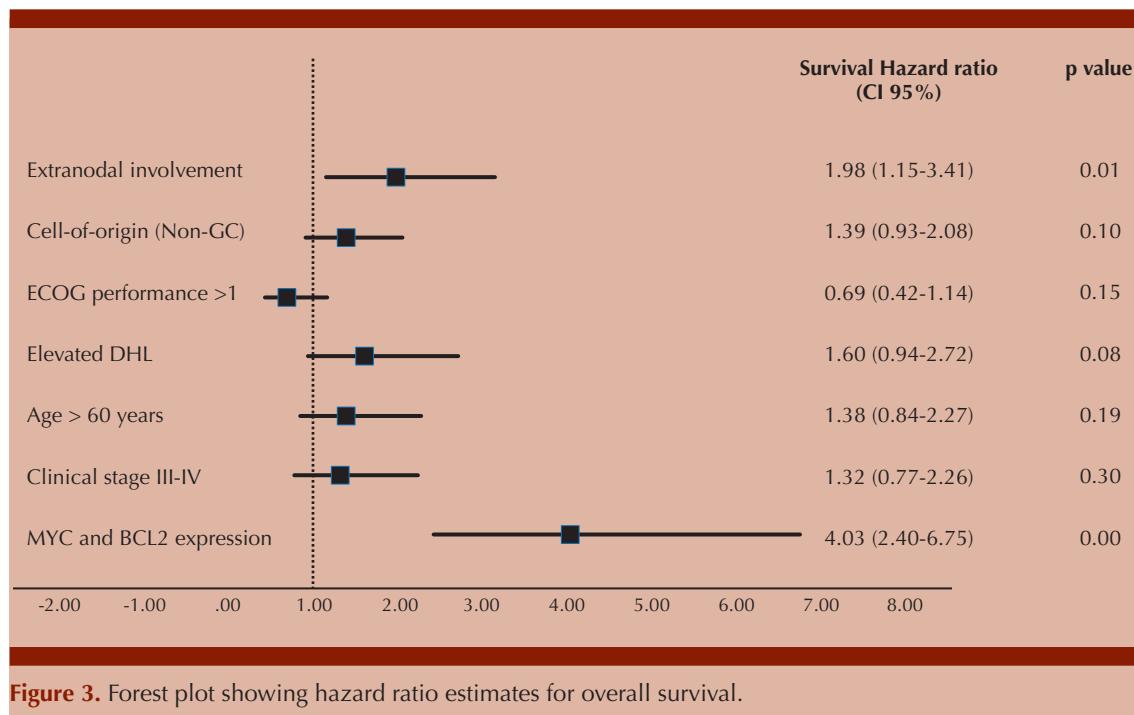


Figure 3. Forest plot showing hazard ratio estimates for overall survival.

DISCUSSION

Diffuse large B cell lymphoma is a heterogeneous disease, as its study progresses, different subtypes with particular biological characteristics have been described, which can influence the prognosis.

The epidemiological characteristics of our population and the response rates to first-line treatment are similar to those reported worldwide.

BCL2 is detectable in approximately 50% of DLBCL and 75% of high-grade B-cell lymphomas, whose effect is to inhibit cell apoptosis and promote cell proliferation, which interacts with the action of MYC. BCL6 is a nuclear transcriptional repressor. Abnormal expression of BCL6 can directly regulate cell differentiation, proliferation and apoptosis to promote tumor growth and differentiation.⁹ MYC encodes a helix-loop-helix transcription factor that accentuates many cellular functions including proliferation, growth

and apoptosis. MYC alterations also have been identified in other mature B-cell neoplasms and are associated with aggressive clinical behavior.¹⁰ MYC is rearranged in 5% to 15% of DLBCL, and is frequently associated with BCL2 or, to a lesser extent, BCL6 translocation, in the so-called “double-hit” or “triple-hit” lymphomas that are included in the updated WHO classification in the new category of high-grade B-cell lymphoma (HGBL), with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6.⁵

Immunohistochemical detection of MYC, BCL2 or BCL6 expression is not equivalent to translocation, however studies have shown that the expression of MYC and BCL2 is related to more aggressive behavior and worse survival. The influence of BCL6 expression on survival is controversial.^{8,11-15}

In our group of patients analyzed, MYC expression was the most frequent (30%), followed by BCL2 expression (27%) and finally BCL6 (10%),

when analyzing the impact on survival according to the expression of these markers, a relationship was found in the expression of MYC and BCL2 separately, as well as their simultaneous expression, however, the expression of BCL6 did not significantly impact survival.

These findings are correlated with those reported by other groups, which warns of the importance of performing an immunohistochemical search for MYC and BCL2 expression since these patients may have an aggressive course of the disease and lower overall survival. Although it would be desirable to have tests to detect MYC, BCL2 and BCL6 rearrangements, in our context it is often not possible, and although the expression of these proteins is not related to a genetic translocation, it gives us valuable information on the prognosis of patients with diffuse large cell lymphoma.

CONCLUSION

This study has identified a group of patients with DLBCL at high clinical risk who overexpress the MYC, BCL2. The expression of BCL6 in our population was low and was not related to a decrease in overall survival.

REFERENCES

1. Hernandez-Ruiz E, Alvarado-Ibarra M, Lien-Chang LEJ, et al. Epidemiology and clinical characteristics of non-Hodgkin lymphoma in Mexico. *World J Oncol* 2021; 12 (1): 28-33. doi: 10.14740/wjon1351
2. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021; 96 (5): 617-29. doi: 10.1002/ajh.26151
3. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103 (1): 275-82. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545
4. Morrison VA. Frontline therapy with R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: Where have we come (or not come)? A perspective. *J Geriatr Oncol* 2021; 12 (2): 320-5. doi: 10.1016/j.jgo.2020.09.015
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
6. Swerdlow SH. Diagnosis of "double hit" diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology* 2014; 2014: 90-9. <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.90>
7. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012; 30 (28): 3452-9. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0985
8. Ye Q, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget* 2016; 7 (3): 2401-16.
9. Zhang Y, Wang H, Ren C, et al. Correlation between C-MYC, BCL-2, and BCL-6 protein expression and gene translocation as biomarkers in diagnosis and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1497. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01497>
10. Cai Q, Medeiros LJ, Xu X, Young KH. MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: biology, entity, differential diagnosis and clinical management. *Oncotarget* 2015; 6 (36): 38591-616. doi: 10.1863/oncotarget.5774
11. Horn H, Ziepert M, Becher C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2013; 121 (12): 2253-63. doi: 10.1182/blood-2012-06-435842
12. Ma Z, Niu J, Cao Y, et al. Clinical significance of "double-hit" and "double-expression" lymphomas. *J Clin Pathol* 2020; 73 (3): 126-38. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206199
13. Huang S, Nong L, Wang W, et al. Prognostic impact of diffuse large B-cell lymphoma with extra copies of MYC, BCL2 and/or BCL6: comparison with double/triple hit lymphoma and double expressor lymphoma. *Diagn Pathol* 2019; 14 (1): 81. doi: 10.1186/s13000-019-0856-7.
14. Ting C-Y, Chang K-M, Kuan J-W, et al. Clinical significance of BCL2, C-MYC, and BCL6 genetic abnormalities, Epstein-Barr virus infection, CD5 protein expression, germinal center B cell/non-germinal center B-cell subtypes, co-expression of MYC/BCL2 proteins and co-expression of MYC/BCL2/BCL6 proteins in diffuse large B-cell lymphoma: A clinical and pathological correlation study of 120 patients. *Int J Med Sci* 2019; 16: 556-66. <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.27610>
15. Staiger AM, Ziepert M, Horn H, et al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC/BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2515-26. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.70.3660>

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.10

Ansiedad ante la muerte y su relación con la calidad de vida en pacientes con neoplasias hematológicas

Death anxiety and its relationship with quality of life in patients with hematological malignancies.

José Luis Gálvez Romero,¹ Dayana Yaneth Fernández Mortera,² Wilfrido Herrera Olivares²

Resumen

OBJETIVO: Analizar la relación entre la ansiedad ante la muerte y la calidad de vida de pacientes con neoplasias hematológicas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte prospectiva de tipo correlacional en el que se determinó la asociación entre la ansiedad ante la muerte (escala de ansiedad ante la muerte, DAS) y la calidad de vida (escalas EQ-5D y FACITsp) en pacientes con neoplasias hematológicas.

RESULTADOS: Se incluyeron 59 pacientes (28 hombres y 31 mujeres) con edad promedio de 60.3 ± 13.6 años y duración promedio de la enfermedad de 4.0 ± 3.7 años. Veintinueve pacientes padecían linfoma no Hodgkin, 10 leucemia mieloide crónica y 20 otros tipos de cáncer. Según la escala DAS, 30 pacientes tenían ansiedad leve y 14 ansiedad moderada. En cuanto a la calidad de vida, según la escala EQ-5D, 52 pacientes tenían buena capacidad de autocuidado y una percepción de su estado de salud hoy de 80.0 ± 12.7 (0 a 100). El puntaje DAS mostró una correlación de $p = -0.39$ con el puntaje de calidad de vida (EQ-5D), $p = -0.37$ con el puntaje de bienestar (FACIT-sp) y $p = -0.44$ con la percepción de salud hoy ($p = 0.001$).

CONCLUSIONES: La ansiedad ante la muerte afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes con neoplasias hematológicas.

PALABRAS CLAVE: Ansiedad; muerte; calidad de vida; depresión; neoplasias hematológicas.

Abstract

OBJECTIVE: To assess the association between anxiety about death and the quality of life of patients with hematological malignancies.

MATERIALS AND METHODS: Prospective cohort study of a correlational type in which we determined the association between death anxiety (Death Anxiety Scale, DAS) and quality of life (EQ-5D and FACIT-sp scales) in patients with hematologic neoplasms.

RESULTS: Fifty-nine patients with a mean age of 60.3 ± 13.6 years and an average disease duration of 4.0 ± 3.7 years were included. Of these, 29 had non-Hodgkin lymphoma, 10 chronic myeloid leukemia, and 20 other types of cancer. According to the DAS scale, 30 patients had mild anxiety and 14 moderate anxiety. Regarding quality of life, according to the EQ-5D scale, 52 patients had good self-care ability and a perception of their health status today of 80.0 ± 12.7 (0 to 100). DAS score showed a correlation of $p = -0.39$ with the quality-of-life score (EQ-5D), $p = -0.37$ with the well-being score (FACIT-sp), and $p = -0.44$ with the perception of health today ($p = 0.001$).

CONCLUSIONS: Death anxiety negatively affects the quality of life of patients with hematologic neoplasms.

KEYWORDS: Anxiety; Death; Quality of life; Depression; Hematologic neoplasms.

¹ Departamento de Investigación.

² Servicio de Hematología.
Hospital Regional ISSSTE Puebla, Puebla, México.

Recibido: 29 de junio 2024

Aceptado: 5 de abril 2025

Correspondencia

José Luis Gálvez Romero
jose.galvez@issste.gob.mx

Este artículo debe citarse como:

Gálvez-Romero JL, Fernández-Mortera DY, Herrera-Olivares W. Ansiedad ante la muerte y su relación con la calidad de vida en pacientes con neoplasias hematológicas. Hematol Méx 2025; 1: 1-9.

ANTECEDENTES

Las neoplasias hematológicas, al igual que el resto de los cánceres, causan en los pacientes incertidumbre, ansiedad, complicaciones físicas y emocionales inherentes a la etapa clínica y tratamiento de la enfermedad. Incluso, se ha demostrado el efecto favorable de un adecuado estado emocional y actitud positiva en el pronóstico de diversas enfermedades crónicas. De esta manera, la esperanza, la gratitud y la aceptación de la muerte pueden relacionarse con una mejor calidad de vida en pacientes con este tipo de enfermedades.¹

La actitud ante la muerte tiene una connotación de mayor complejidad para el paciente en etapa terminal en comparación con el paciente con una neoplasia en etapas tempranas.² Es más probable un proceso de aceptación en la medida que incrementa la fase de gravedad; sin embargo, son estados emocionales que habitualmente no diagnosticamos ni tratamos.³ La conciencia de la inevitable realidad de la muerte y su conflicto con el fuerte deseo de supervivencia puede despertar un miedo severo en las personas. Específicamente, los pacientes con cáncer tienen un alto riesgo de ansiedad ante la muerte y enfrentan todo tipo de desafíos; hasta el 32% de las personas con cáncer avanzado que están cerca de la muerte están sensiblemente afectados.⁴

La calidad de vida en este grupo de pacientes se refiere no solo al control clínico de la enfermedad, sino, de manera integral, también a aspectos físicos, psicológicos, económicos y espirituales (bienestar espiritual). El bienestar espiritual no significa religiosidad, se entiende como un estado biopsicosocial-espiritual que ayuda a las personas a dar sentido a sus vidas, sentimiento de plenitud, esperanza y paz, a pesar de padecer una enfermedad grave.⁵ Aun cuando esta dimensión se ha estudiado poco, es muy probable que repercuta en la calidad de vida,

así como en la actitud y ansiedad ante la muerte de los pacientes con enfermedades crónicas.⁶

En gran parte de los centros hospitalarios, la evaluación del estado biopsicosocial-espiritual y la calidad de vida de los pacientes con neoplasias hematológicas suele estar subestimada. Por ello, el objetivo de este estudio fue analizar la relación entre la ansiedad ante la muerte y la calidad de vida, considerando también el componente de bienestar espiritual.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte prospectiva y correlacional para evaluar la relación entre la ansiedad ante la muerte y la calidad de vida en pacientes con neoplasias hematológicas en distintas etapas de la enfermedad y tratamiento. La ansiedad ante la muerte se midió mediante la Death Anxiety Scale (DAS),⁴ una escala de 15 ítems en la que los puntajes más bajos indican menor ansiedad (límites: 0-15). La calidad de vida se evaluó con dos instrumentos: EQ-5D,⁷ que valora movilidad, autocuidado, actividades diarias, dolor, ansiedad-depresión y percepción de salud (límites: 0-100), y FACIT-sp,⁸ que mide bienestar físico, social-familiar, emocional, funcional y espiritual (límites: 0-156). Los mayores puntajes reflejan mejor calidad de vida.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, sin distinción de sexo, etnia o raza, en tratamiento activo o en vigilancia, con capacidad para completar los cuestionarios y consentimiento informado. *Criterios de exclusión:* sujetos con enfermedades psiquiátricas o neoplasias coconcomitantes. *Criterios de eliminación:* participantes con cuestionarios incompletos o que decidieran abandonar el estudio.

Se incluyeron pacientes con duración de la enfermedad entre 3 meses y 14 años, reclutados entre octubre y diciembre de 2023. El tamaño muestral se calculó considerando una población

de 120 pacientes con neoplasias hematológicas en el hospital. Para rechazar la hipótesis nula de una prevalencia del 38% de ansiedad ante la muerte, con un error tipo I del 5% y un factor de precisión del 8%, se determinó una muestra de 65 ± 6 pacientes.

El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva para variables demográficas y puntuaciones de las escalas. Para la estadística inferencial, se utilizó la prueba χ^2 y coeficientes de correlación de Pearson (r) y Spearman (ρ) según la distribución de los datos. Un valor $p < 0.05$ se consideró significativo. Los análisis se hicieron con el programa R, y los gráficos se elaboraron en GraphPad Prism versión 9.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo conforme a los más altos estándares éticos en investigación biomédica, siguiendo los principios establecidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, las directrices del CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) y la Ley General de Salud Mexicana en materia de investigación. Se garantizó el respeto a los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia en cada etapa del estudio.

El protocolo se sometió a evaluación y obtuvo la aprobación de los comités locales de investigación y ética en investigación, con el registro 566.2023. A todos los pacientes se les invitó a participar mediante un proceso de consentimiento informado; se aseguró su plena comprensión y voluntariedad. Los cuestionarios se completaron en la sala de espera con asistencia cuando fue requerida y, en algunos casos, los pacientes los respondieron en sus hogares para mayor comodidad.

RESULTADOS

Se incluyeron 59 pacientes en el estudio, 28 hombres y 31 mujeres. La edad promedio fue

60.3 ± 13.6 años, y la duración promedio de la enfermedad fue de 4.0 ± 3.7 años. El linfoma no Hodgkin fue el diagnóstico más común en 29 pacientes, seguido de la leucemia mieloide crónica en 10 pacientes. De los 59 pacientes, 36 recibían tratamiento activo, mientras que 23 estaban en periodo de vigilancia. En relación con la ansiedad ante la muerte, evaluada mediante la escala *Death Anxiety Scale*, 30 pacientes tenían ansiedad leve y 14 moderada. Ningún paciente manifestó tener ansiedad severa. **Cuadro 1**

Cuadro 1. Ansiedad ante la muerte (*The Death Anxiety Scale DAS-1*) y características demográficas de pacientes con neoplasias hematológicas ($n = 59$) (continúa en la siguiente página)

Característica	n
Edad ± DE, años	60.3 ± 13.6
Tiempo de evolución, años	4.0 ± 3.7
Sexo	
Hombre	28
Mujer	31
Religión (creyente)	57
Enfermedades crónico-degenerativas	30
Diagnóstico	
Linfoma no Hodgkin	29
Linfoma de Hodgkin	5
Mieloma múltiple	6
Leucemia aguda linfoblástica	2
Leucemia mieloide crónica	10
Trombocitosis esencial	1
Leucemia linfocítica crónica	3
Neoplasia mielodisplásica	2
Leucemia mieloide aguda	1
Fase de tratamiento	
Activo	36
Vigilancia	23
Línea de tratamiento	
Primera	40
Segunda	12
Tercera	7
Estado de la enfermedad	
Inducción	35
Recaída	22
Paliativo	2

Cuadro 1. Ansiedad ante la muerte (*The Death Anxiety Scale DAS-1*) y características demográficas de pacientes con neoplasias hematológicas (n = 59) (continuación)

Característica	n
Temor a la muerte	
Sin	25
Leve	17
Moderado	8
Grave	5
Extremo	4
Temor a la enfermedad	
Sin	15
Leve	14
Moderado	19
Grave	11
Temor al paso del tiempo	
Sin	16
Leve	23
Moderado	15
Grave	4
Extremo	1
Conciencia de muerte	
Sin	23
Poca	30
Consciente	6
Ansiedad ante la muerte	
Sin	15
Leve	30
Moderada	14

En relación con el puntaje del cuestionario EQ-5DL, 28 pacientes tenían algún grado de limitación en términos de movilidad, 7 pacientes tenían algún grado de problema con la capacidad de autocuidado y 24 algún grado de limitación en sus actividades diarias. Asimismo, 37 pacientes tenían dolor leve a moderado y un paciente tenía dolor intenso. En cuanto a la ansiedad y depresión, 19 pacientes tenían ansiedad o depresión leve y 11 moderada. Al integrar todas las dimensiones de la escala, el puntaje total de calidad de vida fue de 84 ± 12.7 (puntaje de 0 a 100), muy similar a lo obtenido en la escala visual de la *percepción de su estado de salud hoy*, que fue de 80.0 ± 12.7 (puntaje de 0 a 100). **Cuadro 2**

Cuadro 2. Calidad de vida de pacientes con enfermedades neoplásicas hematológicas (cuestionario EQ-5DL) [n = 59]

Dimensión	n
Movilidad	
Sin problemas	31
Leve	16
Moderado	11
Grave	1
Capacidad de autocuidado	
Sin problemas	52
Leve	2
Moderado	4
Grave	1
Actividades cotidianas	
Sin problemas	35
Leve	14
Moderado	10
Dolor	
Sin dolor	21
Leve	22
Moderado	15
Fuerte	1
Estado de ansiedad o depresión	
Sin ansiedad o depresión	29
Leve	19
Moderado	11
Estado de salud hoy, media \pm DE	80.0 ± 12.7
Calidad de vida, media \pm DE	84.0 ± 12.7

DE: desviación estándar.

En el puntaje del cuestionario FACIT-sp, el resultado fue de 122.5 ± 16.9 , (puntaje de 0 a 156); destacó el bienestar espiritual con un puntaje de 38.5 ± 5.9 (puntaje de 0 a 48). **Cuadro 3**

Respecto de la correlación entre los puntajes de las escalas, se determinó un coeficiente de correlación Rho de Spearman $\rho = -0.44$ entre el puntaje del cuestionario DAS y la percepción en el estado de salud hoy, $\rho = -0.39$ entre el puntaje del cuestionario DAS con el puntaje de la escala EQ-5DL, y $\rho = -0.37$ entre el puntaje del cuestionario DAS y el puntaje del cuestionario FACIT-sp. Los cuestionarios de calidad de vida EQ-5DL y FACIT-sp mostraron un coeficiente de correlación de $\rho = 0.96$ y éstos con la escala

Cuadro 3. Calidad de vida de pacientes con enfermedades neoplásicas hematológicas (Cuestionario FACIT-sp) [n = 59]

Dimensión	Media ± DE
Calidad de vida	122.5 ± 16.9
Bienestar físico	23.3 ± 4.2
Bienestar social y familiar	20.3 ± 4.6
Bienestar emocional	19.8 ± 3.5
Bienestar funcional	20.6 ± 4.4
Bienestar espiritual	38.5 ± 5.9
Fe	12.8 ± 2.9
Paz	25.7 ± 4.8

A mayor puntaje, óptima calidad de vida: calidad de vida (0 a 156), bienestar físico (0 a 28), social y familiar (0 a 28), emocional (0 a 24), funcional (0 a 28), espiritual (0 a 48), subescala fe (0 a 16), subescala paz (0 a 32).

DE: desviación estándar

visual analoga de la percepción del estado de salud hoy con un coeficiente de correlación de Pearson $r = 0.75$. **Figura 1**

En cuanto a otros factores asociados con la actitud y la ansiedad ante la muerte, se identificó que los pacientes que se consideraban religiosos o creyentes, en contraste con los agnósticos, experimentaban ansiedad ante la muerte en grados leves a moderados. **Cuadro 4**

DISCUSIÓN

El concepto de calidad de vida en cáncer es complejo y, a menudo, poco tratado en las revisiones clínicas. Implica una evaluación integral de las dimensiones físicas, emocionales, sociales y espirituales de los pacientes con cáncer.⁸ De manera similar, la ansiedad ante la muerte es un constructo complejo que puede manifestarse como miedo a lo desconocido, preocupación por el sufrimiento, temor a dejar a los seres queridos, incertidumbre sobre lo que sigue, pérdida de identidad o la sensación de falta de significado. Este miedo, en esencia, es una constante en la experiencia humana, influenciada por preconcepciones filosóficas y religiosas.⁹

En este estudio, se utilizaron escalas estandarizadas para evaluar, de manera integral, la calidad de vida en pacientes con neoplasias hematológicas. Los hallazgos evidenciaron una correlación significativa entre la calidad de vida y la ansiedad ante la muerte; se confirmó que grados más elevados de ansiedad se asocian con peor calidad de vida. Asimismo, la distribución de las dimensiones evaluadas en esta muestra mostró una tendencia comparable a la reportada en estudios previos, lo que refuerza la validez de los resultados.

Espantoso y su grupo y Andrade y colaboradores documentaron que una calidad de vida deficiente, particularmente en su dimensión física -que incluye dolor, fatiga, alteraciones del sueño, pérdida de apetito y síntomas depresivos- es frecuente en pacientes después del tratamiento.^{10,11} En este estudio estas manifestaciones ocurrieron con menor frecuencia, independientemente de la etapa del tratamiento. Esta diferencia podría atribuirse al hecho de que, al menos la mitad de los pacientes, estaban en fase de seguimiento.

A diferencia de los hallazgos de Jaime-Pérez y su grupo, quienes identificaron que el tipo de neoplasia hematológica influye en la calidad de vida, particularmente en las actividades sociales, físicas y cotidianas, así como en el bienestar emocional,¹² este estudio no encontró diferencias significativas entre los distintos grupos diagnósticos. Estos resultados sugieren que, más allá del tratamiento o la repercusión directa de la enfermedad, el significado de la muerte y el proceso de duelo podrían desempeñar un papel diferencial en la calidad de vida de los pacientes.

Vanderlinde de Souza y colaboradores reportaron que una calidad de vida deficiente en pacientes con neoplasias hematológicas se asocia con las limitaciones físicas derivadas de la enfermedad o su tratamiento.¹³ Sin embargo, en esta cohorte no se identificó una relación significativa entre las limitaciones físicas y la

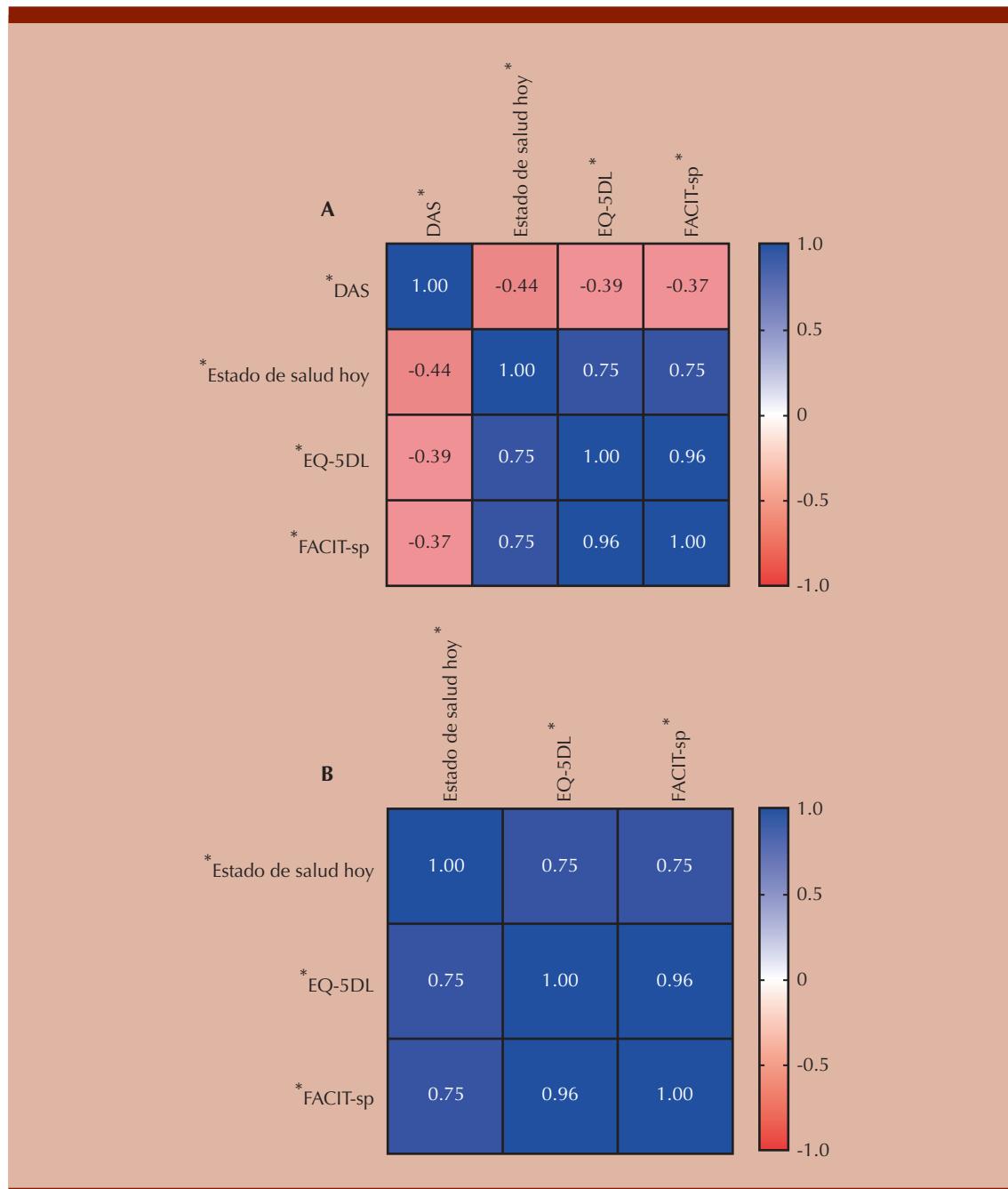


Figura 1. A. Coeficiente de correlación Rho de Spearman (ρ) entre el puntaje de la escala de ansiedad ante la muerte (DAS), el puntaje de la percepción del estado de salud hoy y el puntaje de las escalas de calidad de vida (EQ-5DL y FACT-sp) en pacientes con neoplasias hematológicas. B. Coeficiente de correlación de Pearson r entre la escala visual análoga de la percepción del estado de salud hoy con el puntaje de las escalas de calidad de vida (EQ-5DL y FACT-sp) en pacientes con neoplasias hematológicas.

* $p < 0.00$.

Cuadro 4. Ansiedad ante la muerte en pacientes con enfermedades neoplásicas hematológicas

Variable	Sin ansiedad n = 15	Ansiedad leve n = 30	Ansiedad moderada n = 14	p*
Sexo				
Hombre	9	15	4	
Mujer	6	15	10	0.2
Religión				
Sin	2	0	0	
Católica	13	30	14	0.05
Enfermedad crónico-degenerativa	7	18	5	0.3
Sin linfoma	8	16	6	
Con linfoma	7	14	8	0.8
Leucemia mieloide crónica	4	5	1	0.4
Fase de tratamiento				
Vigilancia	3	14	6	
Tratamiento activo	12	16	8	0.2
Línea de tratamiento				
Primera	9	21	10	
Segunda	4	6	2	
Tercera	2	3	2	0.9

* χ^2 : p < 0.05.

calidad de vida, lo que podría explicarse por el hecho de que la mayoría de los pacientes tenían buen estado general de salud. En esta misma línea, el estudio de Cristina y colaboradores, efectuado en la Universidad de Navarra, España, analizó la influencia de la desnutrición en la calidad de vida de pacientes oncológicos antes del inicio del tratamiento. Mediante la valoración global subjetiva (VGS) y el cuestionario QLQ-C-30, encontraron que las escalas funcionales -que incluyen el funcionamiento físico, social, emocional y cognitivo- eran las menos afectadas por la situación nutricional. En contraste, la funcionalidad en el rol, la percepción global de salud y síntomas como fatiga, náuseas y vómitos, mostraron una asociación significativa con el estado nutricional. Concluyeron que la desnutrición repercute negativamente en la calidad de vida.¹⁴ Aunque estas valoraciones exceden el alcance de este estudio, representan una línea de investigación relevante para ensayos futuros.

En relación con la ansiedad ante la muerte, se reconoce que las enfermedades crónicas, incluido el cáncer, generan diversas complicaciones físicas y emocionales. En concordancia con estos hallazgos, Seyet-Mehdi y su grupo reportaron una prevalencia de ansiedad ante la muerte en pacientes con cáncer de, incluso, el 73.8%, valor comparable a la prevalencia del 74.5% de ansiedad leve a moderada observada en esta cohorte.¹⁵ Estos resultados sugieren que la ansiedad ante la muerte es una característica común en enfermedades crónicas, independientemente de factores como la raza. En este mismo sentido, Soleimani y su grupo y Hussain y colaboradores examinaron la relación entre la ansiedad ante la muerte y la calidad de vida en pacientes con cáncer en un contexto sociocultural iraní. Sus hallazgos indicaron que grados bajos de ansiedad se correlacionaban con una calidad de vida satisfactoria, mientras que una mayor ansiedad ante la muerte era predictor significativo de una peor calidad de vida.^{16,17} Estos resultados

refuerzan la importancia de profundizar en la atención y la investigación en la ansiedad ante la muerte en pacientes con neoplasias, con el fin de diseñar estrategias de intervención que mejoren su bienestar integral.

Entre las principales limitaciones de este estudio destaca la ausencia de un grupo control; sin embargo, la cohorte tiene una notable homogeneidad en términos de características demográficas y un seguimiento clínico adecuado, lo que fortalece la validez de los hallazgos. Por otro lado, este estudio representa la primera investigación en México que examina la relación entre la ansiedad ante la muerte y la calidad de vida en pacientes con neoplasias hematológicas, lo que aporta un enfoque innovador en este ámbito. Asimismo, el cuestionario FACIT-sp es una herramienta eficaz para la evaluación integral de la calidad de vida en esta población, con una excelente correlación con el cuestionario EQ-5D, lo que respalda su aplicabilidad en futuros estudios.

Los resultados de este estudio abren nuevas líneas de investigación acerca de la importancia de evaluar la calidad de vida y la ansiedad ante la muerte en pacientes con neoplasias hematológicas. Se recomienda llevar a cabo estudios comparativos y, posiblemente, de intervención interdisciplinaria, con grupos de apoyo y estrategias de intervención temprana en tanatología.

CONCLUSIONES

La mitad de los pacientes con neoplasia hematológica enfrentan problemas físicos, como dolor, ansiedad y depresión. Aunque la mayoría se siente bien espiritualmente, un alarmante 74.5% experimenta diversos grados de ansiedad relacionada con la muerte. Esta ansiedad puede afectar negativamente hasta un tercio de su calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Bandieri E, Borelli E, Bigi S, et al. Positive psychological well-being in early palliative care: A narrative review of the roles of hope, gratitude, and death acceptance. *Curr Oncol* 2024; 31 (2): 672-84. <https://doi.org/10.3390/curoncol31020049>
2. Bigi S, Ganfi V, Borelli E, et al. Perceptions of death among patients with advanced cancer receiving early palliative care and their caregivers: Results from a mixed-method analysis. *Oncologist* 2023; 28 (1): e54-62. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac227>
3. Castillo-Zavaleta, Sara Elizabeth, et al. Proceso de duelo en pacientes adultos diagnosticados con cáncer. *ENE Revista de Enfermería* 2023; 17.
4. Hong Y, Yuhua L, Youhui G, et al. Death anxiety among advanced cancer patients: a cross-sectional survey. *Support Care Cancer* 2022; 30 (4): 3531-9. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-06795-z>
5. Bredle JM, Salsman JM, Debb SM, et al. Spiritual well-being as a component of health-related quality of life: the functional assessment of chronic illness therapy—spiritual well-being scale (FACIT-Sp). *Religions* 2011; 2 (1): 77-94. <https://doi.org/10.3390/rel2010077>
6. Jaime-Pérez JC, Sandoval-Villa CC, Marfil-Rivera LJ, et al. Evaluación de la calidad de vida en pacientes del Noreste de México con enfermedades hematológicas. *Rev Hematol Mex* 2011; 12 (2): 62-67.
7. Suarez-Almazor M, Pinnix C, Bhoo-Pathy N, et al. Quality of life in cancer care. *Med Nyn*. 2021; 2 (8): 885-8. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.07.005>
8. Monod S, Lécureux E, Rochat E, et al. Validity of the FACIT-Sp to assess spiritual well-being in elderly patients. *Psychology* 2015; 6: 1311-22. <https://doi.org/10.4236/psych.2015.610128>
9. Juckel G, Mavrogiorgou P. Death anxiety and its importance for psychiatry. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2017; 86 (4): 226-32. <https://doi.org/10.1055/s-0043-122391>
10. Padierna Sánchez C, Fernández RC, Amigo VI, et al. Calidad de vida en pacientes oncológicos un año después de finalizado el tratamiento. *Psicooncología* 2007; 4 (1).
11. Andrade V, Sawada NO, Barichello E. Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico. *Rev Esc Enferm USP* 2013; 47: 355-61. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342013000200012>
12. Valdelamar Jiménez J, Valdelamar Jiménez A, Fontibón Vanegas L, et al. Comparación de las escalas EQ-5D y FACT-G en la evaluación de la calidad de vida en pacientes colombianos con cáncer. *Av En Psicol Latinoam* 2015; 33 (3): 413-21. <http://dx.doi.org/10.12804/apl33.03.2015.04>
13. Souza MV de, Christofolletti M, Streb AR, Duca GFD. Quality of life and functional capacity during the treatment of hematologic neoplasms. *Fisioter Em Mov* 2018; 31: e003137. <https://doi.org/10.1590/1980-5918.031.AO37>
14. Ortega Ibañez C, Peláez L, Cadeddu G, et al. Influencia de la desnutrición en la calidad de vida del paciente oncológico

- antes del inicio del tratamiento quimio/radioterápico. Rev Esp Nutr Humana Dietética 2021; 25 (1): 39-47. <https://dx.doi.org/10.14306/renhyd.25.1.1061>
15. Hashemi SM, Bouya S, Hormozi M, et al. Comparison of death anxiety among cancer, hemodialysis, and asthma patients and healthy individuals: a cross-sectional study. Neuropsychiatr Neuropsychol Neuropsychol 2021; 16 (1): 82-6. <https://doi.org/10.5114/nan.2021.107569>
16. Soleimani MA, Lehto RH, Negarandeh R, et al. Relationships between death anxiety and quality of life in Iranian patients with cancer. Asia-Pac J Oncol Nurs 2016; 3 (2): 183-91. <https://doi.org/10.4103/2347-5625.182935>
17. Hussain S, et al. The impact of death anxiety on quality of life among cancer patients: a case of Bahawalpur and Multan district. Psychol Education 2021; 58.1: 5473-5477. <https://doi.org/10.17762/pae.v58i1.2162>

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 gammaglobulina 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

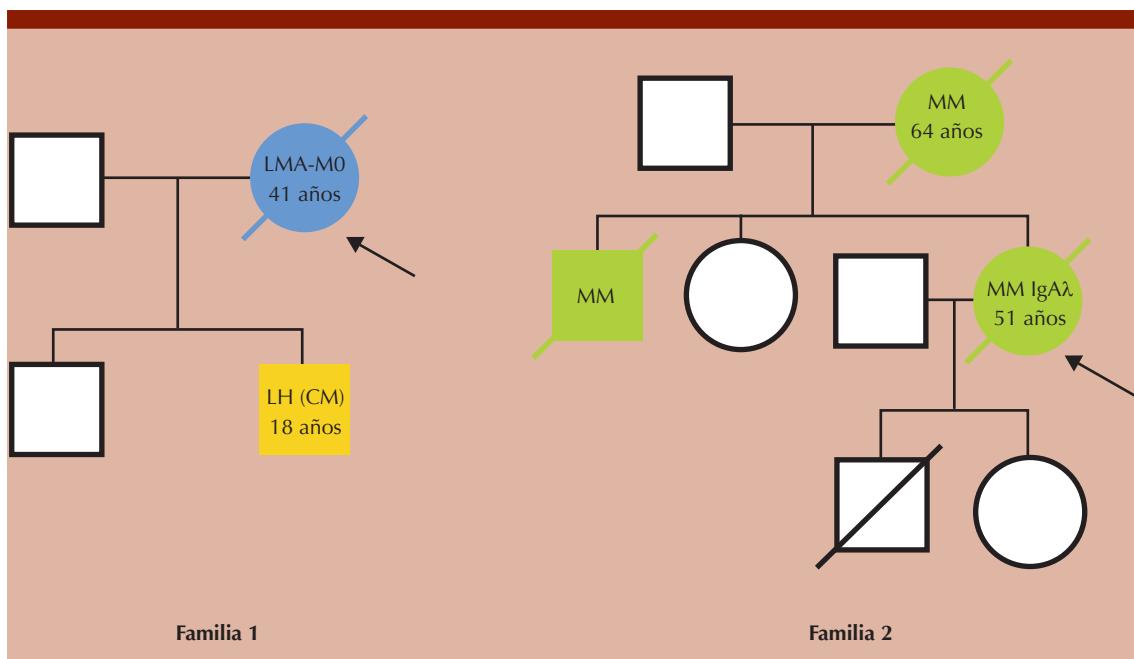


Figura 1. Familias 1 y 2.
 LMA: leucemia mieloide aguda; LH: linfoma de Hodgkin; CM: celularidad mixta; MM: mieloma múltiple.

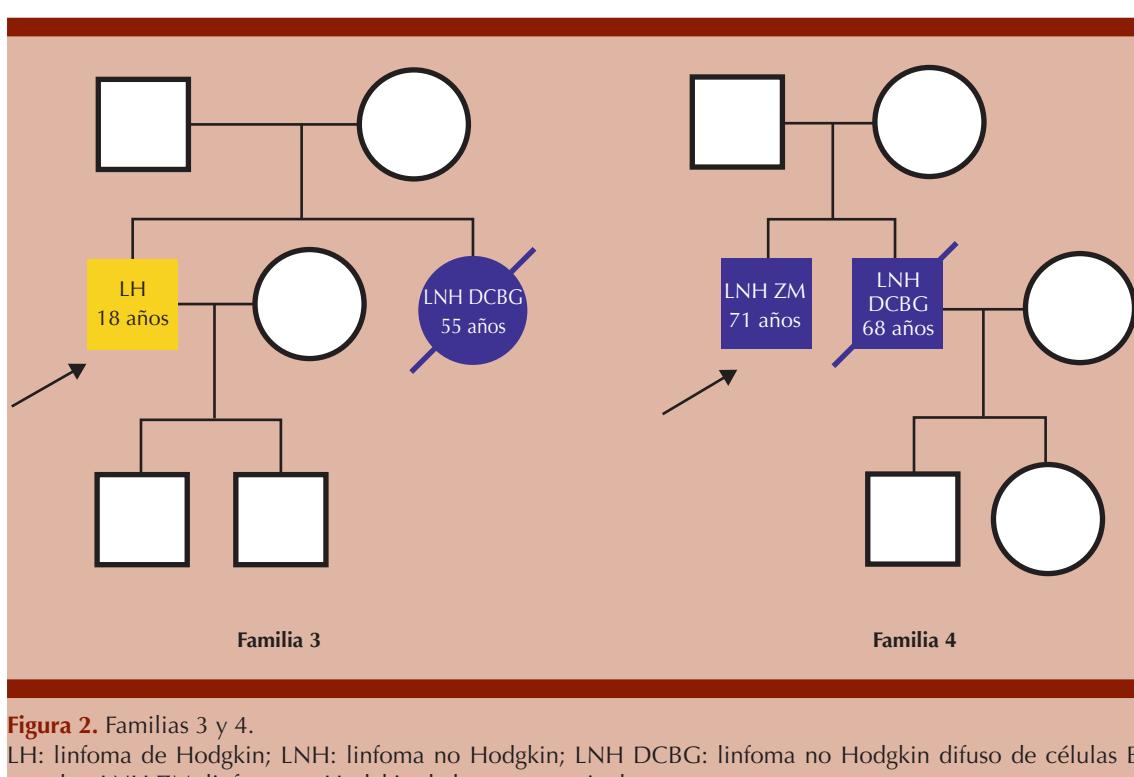
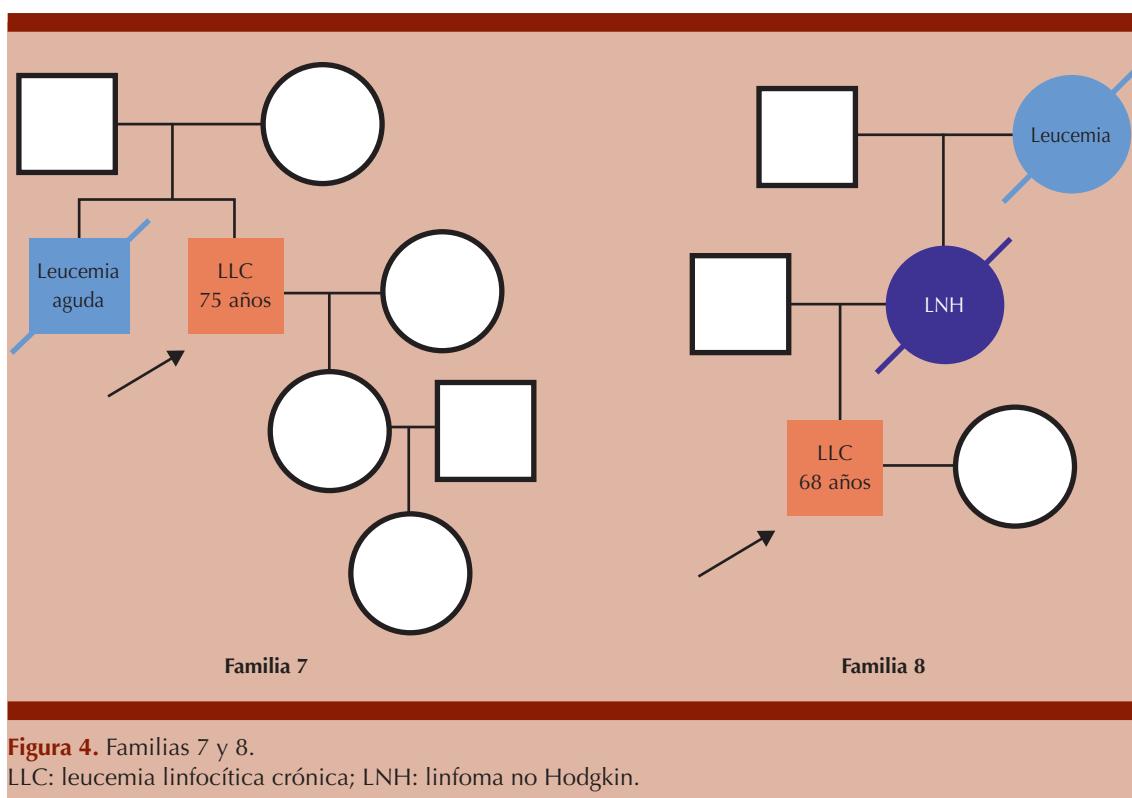
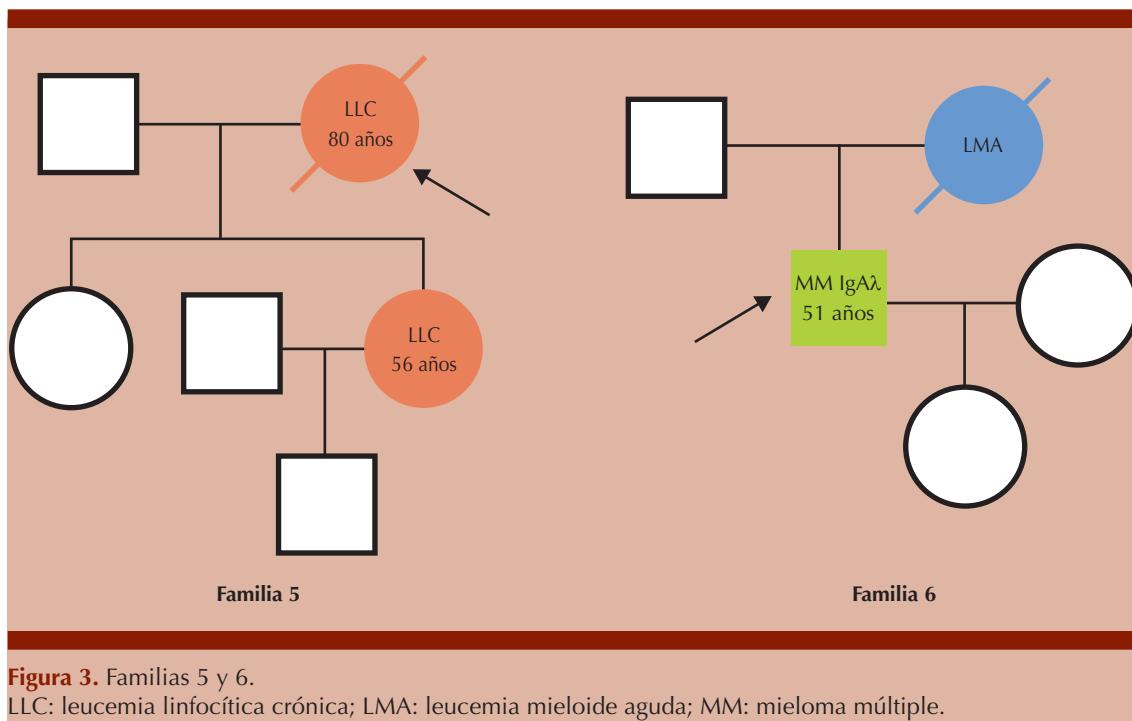


Figura 2. Familias 3 y 4.
 LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin; LNH DCBG: linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes; LNH ZM: linfoma no Hodgkin de la zona marginal.



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 Efreen Horacio Montaño 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 Gyneco-Obstetric 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

Efreen Horacio Montaño Figueroa
efreen.montano@imss.gob.mx

Este artículo debe citarse como:

Fuentes-Otero AN, Arellano-Llamas AA, Montaño-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 macrócitosis. 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) medianas 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 platino, 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

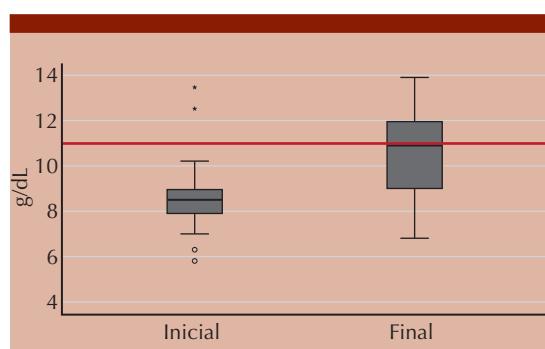
La anemia en pacientes con cáncer no se debe únicamente a la deficiencia de hierro, sino que también está influída por un proceso inflamatorio crónico inducido por el tumor y por los efectos secundarios de la quimioterapia. Estos

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 intercuartílico.

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

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

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

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* Auckland 2015; 3: 83-92. <https://doi.org/10.2147/HP.S9341>
7. Crawford J, Celli 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, Haldar 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 J 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 Sangue* 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 equilibra 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 Ixtapalapa, 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.^{4,5,6}

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

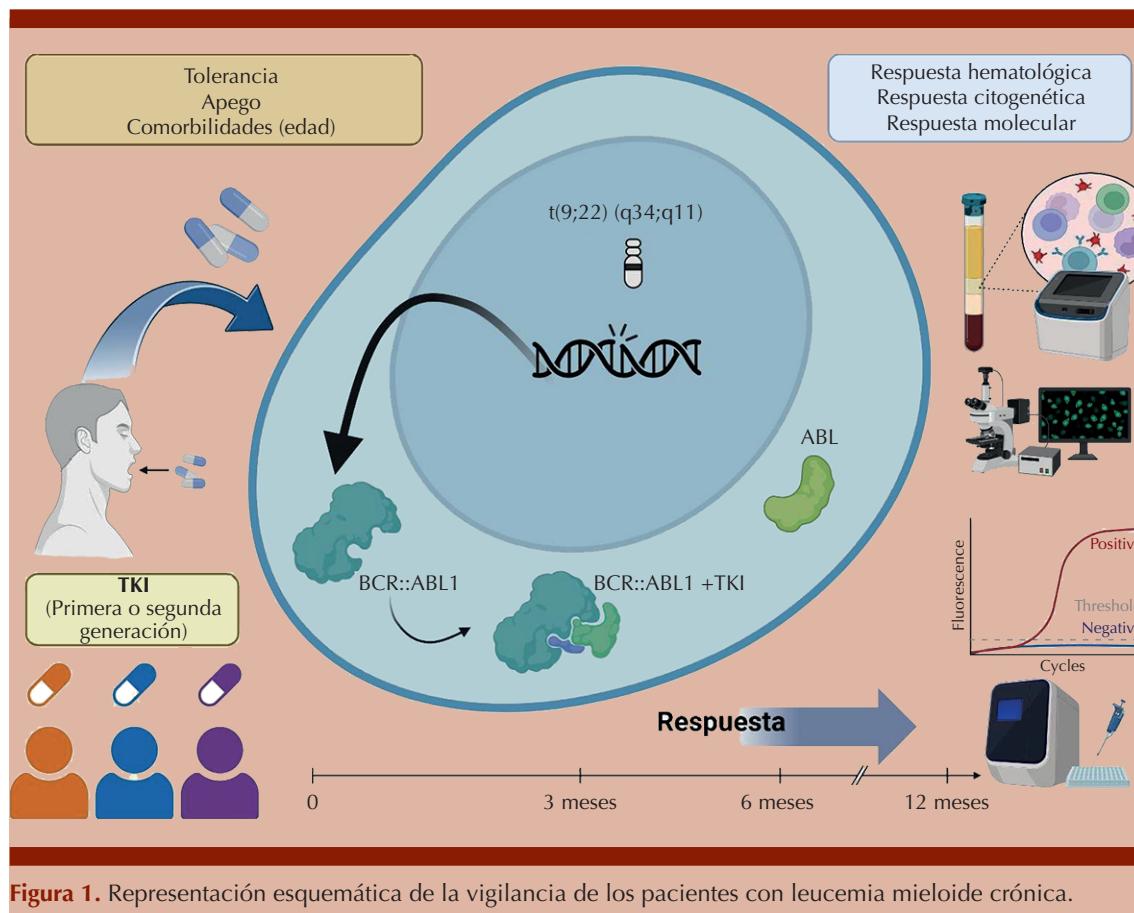
los pacientes con leucemia mieloide crónica. Mientras que en Estados Unidos la leucemia linfocítica crónica es la leucemia crónica más frecuente, en México no suele observarse de la misma manera. Algunos estudios indican que la leucemia crónica más común en México es la leucemia mieloide crónica.⁴

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**



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 reeval-

uación 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 transcripto 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 transcripto 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 transcripto 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.
- Despues 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 ≤ 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 administración 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 ≤ 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 cu-

rativa 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 equilibra eficacia y seguridad. Este enfoque resulta especialmente relevante en contextos latinoamericanos, donde persisten desafíos en acceso a tratamientos, diagnóstico oportuno y seguimiento molecular.

REFERENCIAS

1. 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>
2. 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>
3. 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>
4. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñaflor 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.
5. 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>
6. 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
7. 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>
8. 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>
9. 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.
10. Breccia M, Chiodi F, Nardozza 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>
11. 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>
12. 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>
13. 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>
14. 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 Phar-

- macol 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 ASCEMBL. *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-alfa. *Int J Hematol* 2012; 95 (2): 209-13. <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1005-1>
30. Ruggiu M, Oberkampf 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 integrinas, glicoproteínas (GPIb/IX/V), receptores tipo Toll, cinasas de tirosina e inmunoglobulinas (glucoproteína VI [GPVI] y Fc γ RIIA).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-1 β), 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 etileniaminotetraacético (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}

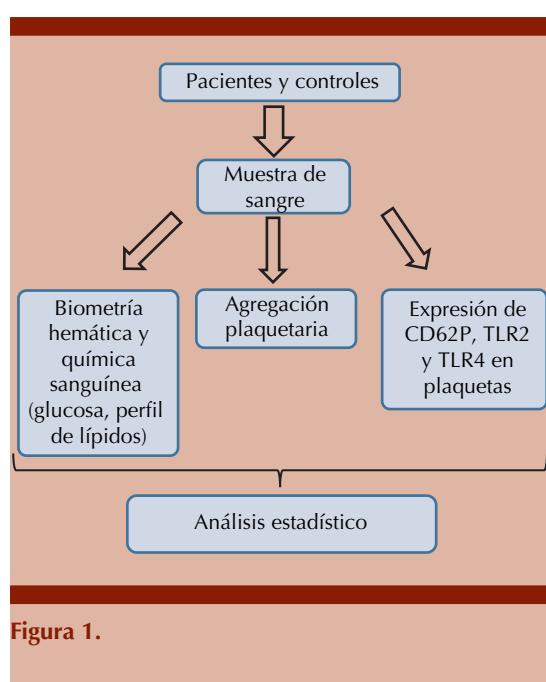


Figura 1.

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

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 FACScallibur (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 aterogenidad en mujeres y hombres mostró una correlación entre el índice de aterogenidad 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 aterogenidad 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

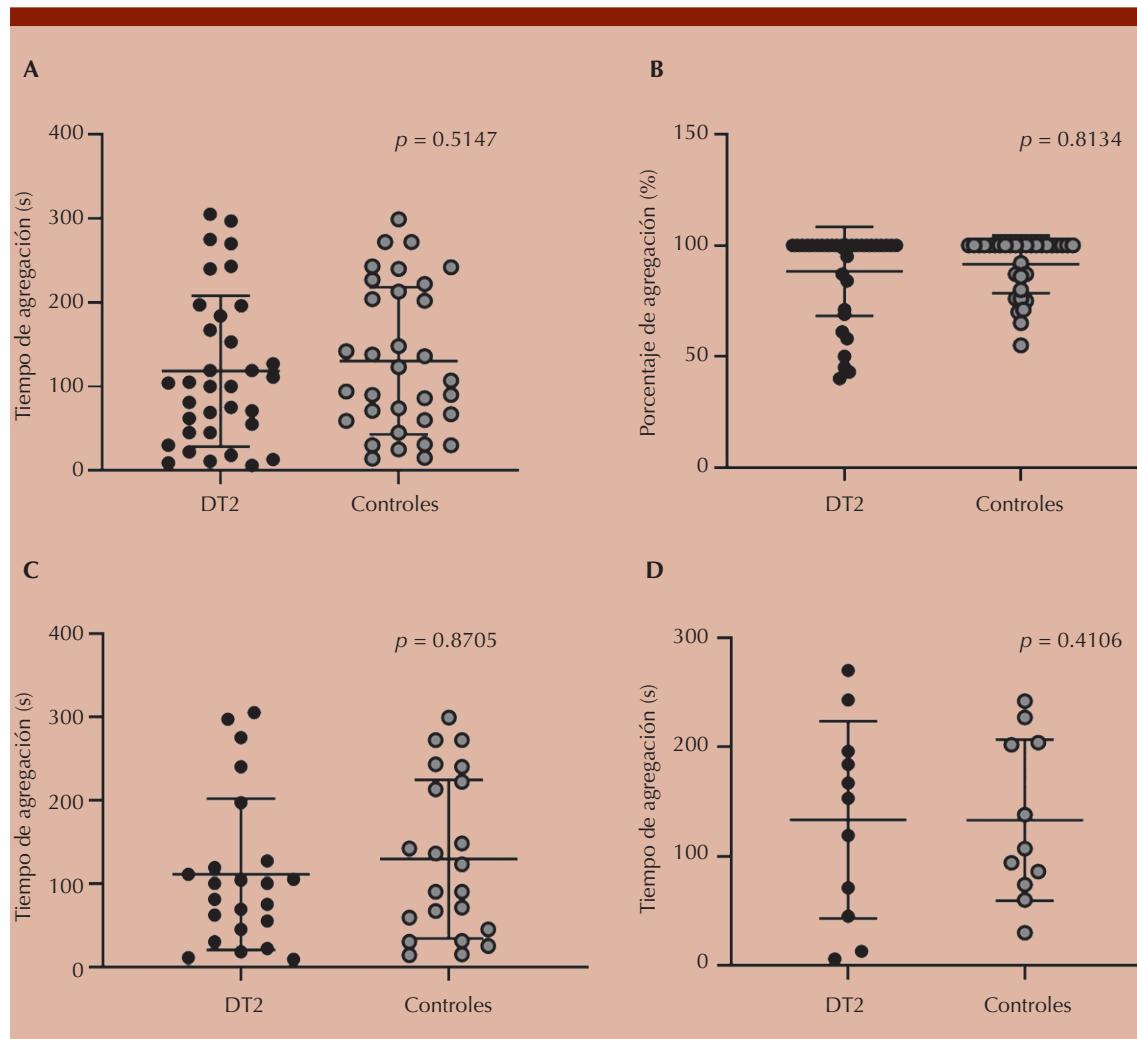


Figura 2. Análisis comparativo del porcentaje y tiempo de agregación plaquetaria entre pacientes con diabetes tipo 2 y controles. Comparación del tiempo (**A**) y porcentaje (**B**) de agregación plaquetaria entre pacientes y controles totales, así como tiempo de agregación en mujeres (**C**) y en hombres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

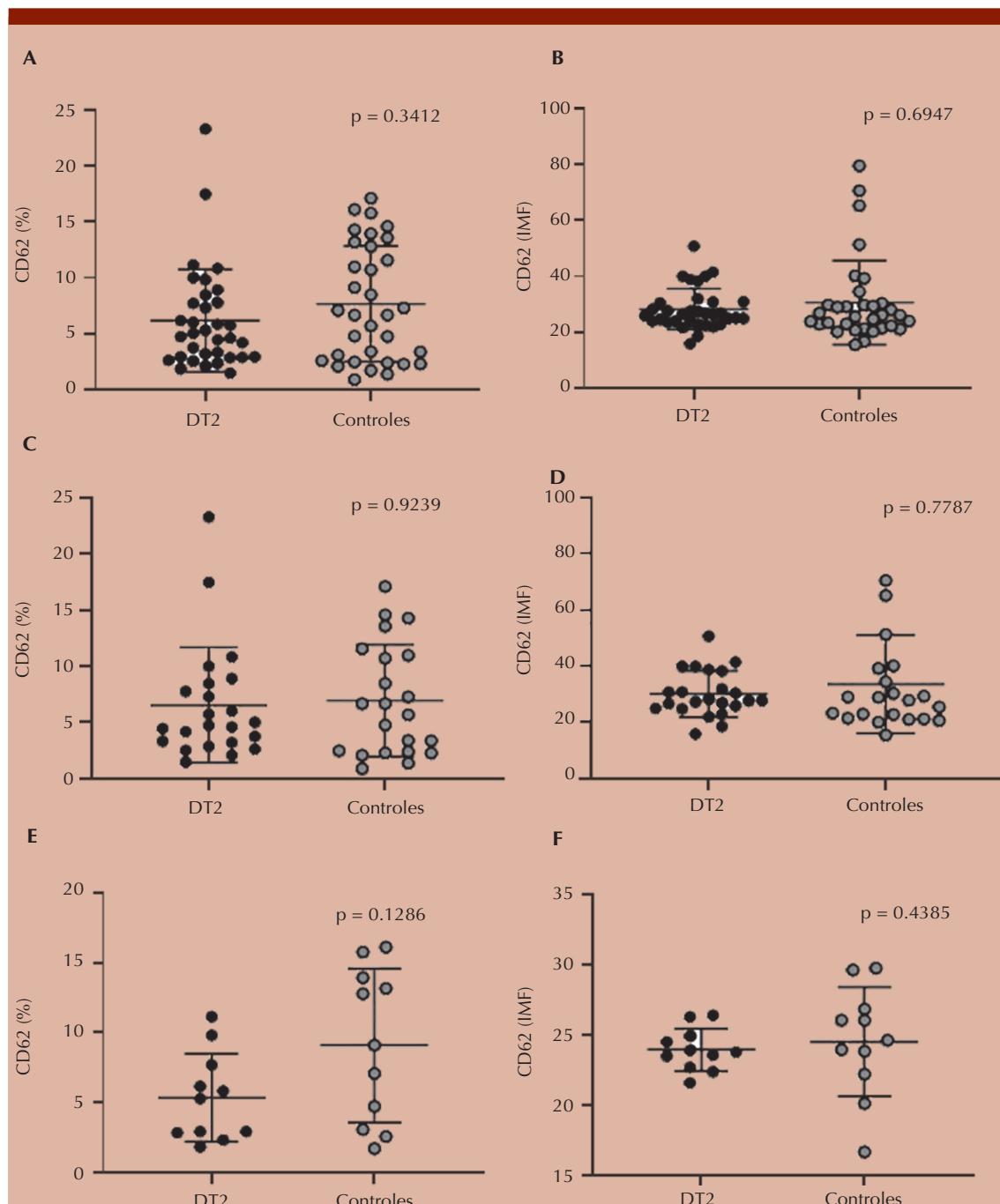


Figura 3. Análisis comparativo de la activación plaquetaria en pacientes con diabetes tipo 2 y controles. La activación plaquetaria se determinó mediante el porcentaje de expresión (%) de CD62P (**A**) y la intensidad media de fluorescencia (**B**) al comparar pacientes y controles y al estratificar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

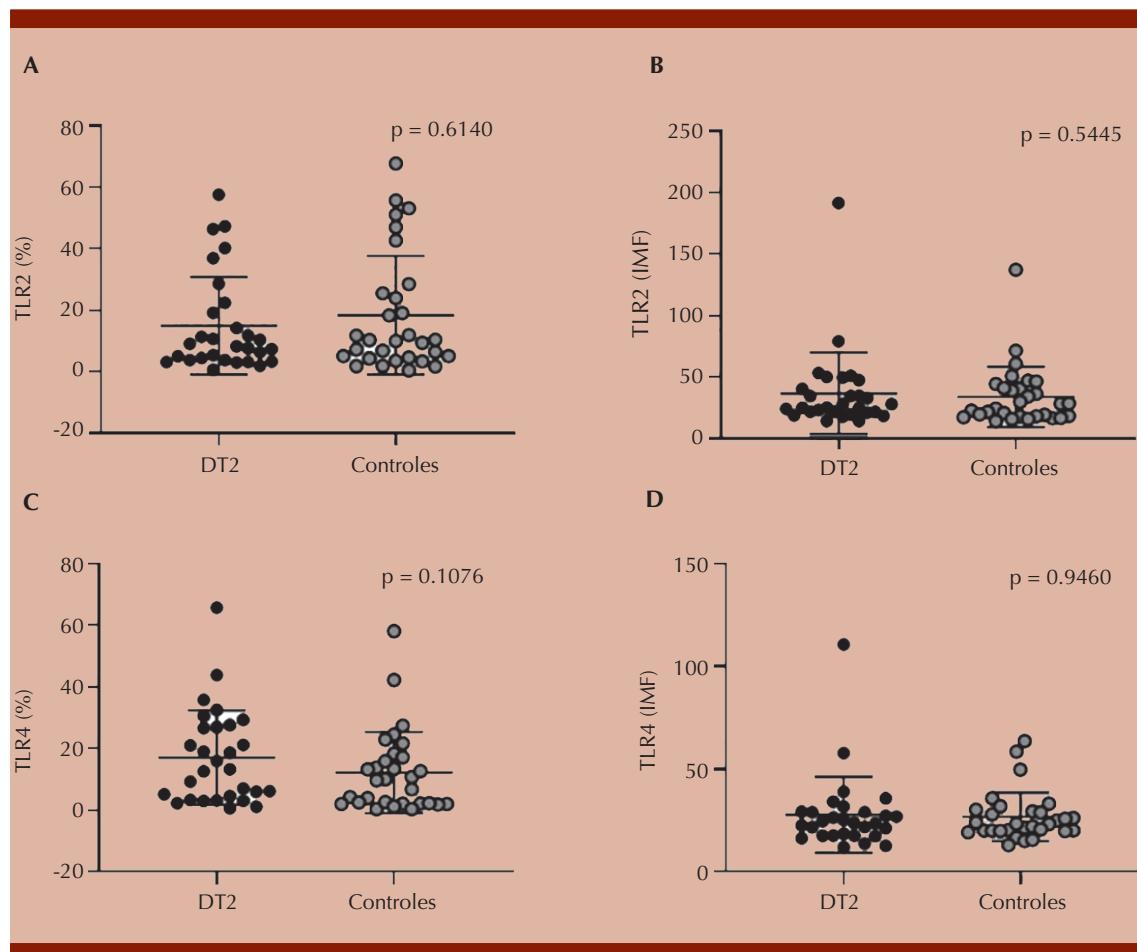


Figura 4. Análisis comparativo de los porcentajes de TLR2 y TLR4 en plaquetas de pacientes con diabetes tipo 2 y controles. Porcentaje de expresión (%) e intensidad media de fluorescencia de TLR2 (**A** y **B**) y TLR4 (**C** y **D**) en plaquetas.

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 helminíticas, 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 homeostasis 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 aterogenidad 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 aterogenidad, 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 μM) y epinefrina (1 μM) 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) 1β, 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 e-02 y 2.29 [1.43-3.66] p = 5.2e-04, 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 yuacateca; 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

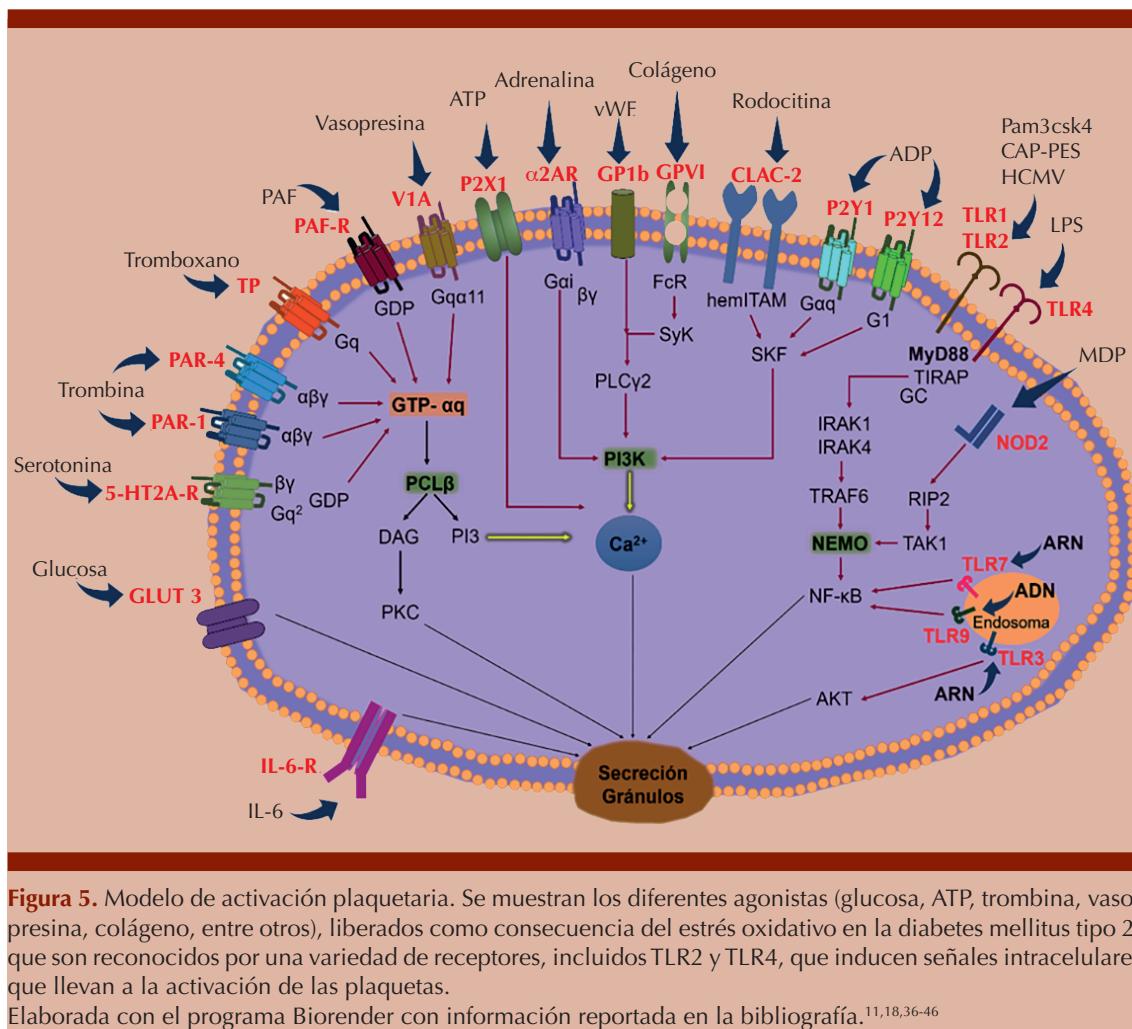
El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi de la Universidad Autónoma de Yucatán (CEI-11-2019).

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**



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. Alhadad 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; **18**: 7942-7943. <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 GPIV: 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 tromboprotectores mediante la evaluación de variables clínicas y hematómicas 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 concatenadas 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 tromboprotector.

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 tromboprotectores.

PALABRAS CLAVE: Eritrocitosis; trombosis; estratificación; tromboprotaxis.

Abstract

OBJECTIVE: To propose thrombotic risk strata and thromboprophylactic procedures through the evaluation of clinical and hematochemical 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 Oncología, 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. Tromboprotaxis 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 sobreregulación 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 prolij-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

tromboprofilácticos 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 tromboprofilácticos 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 cardiaca 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

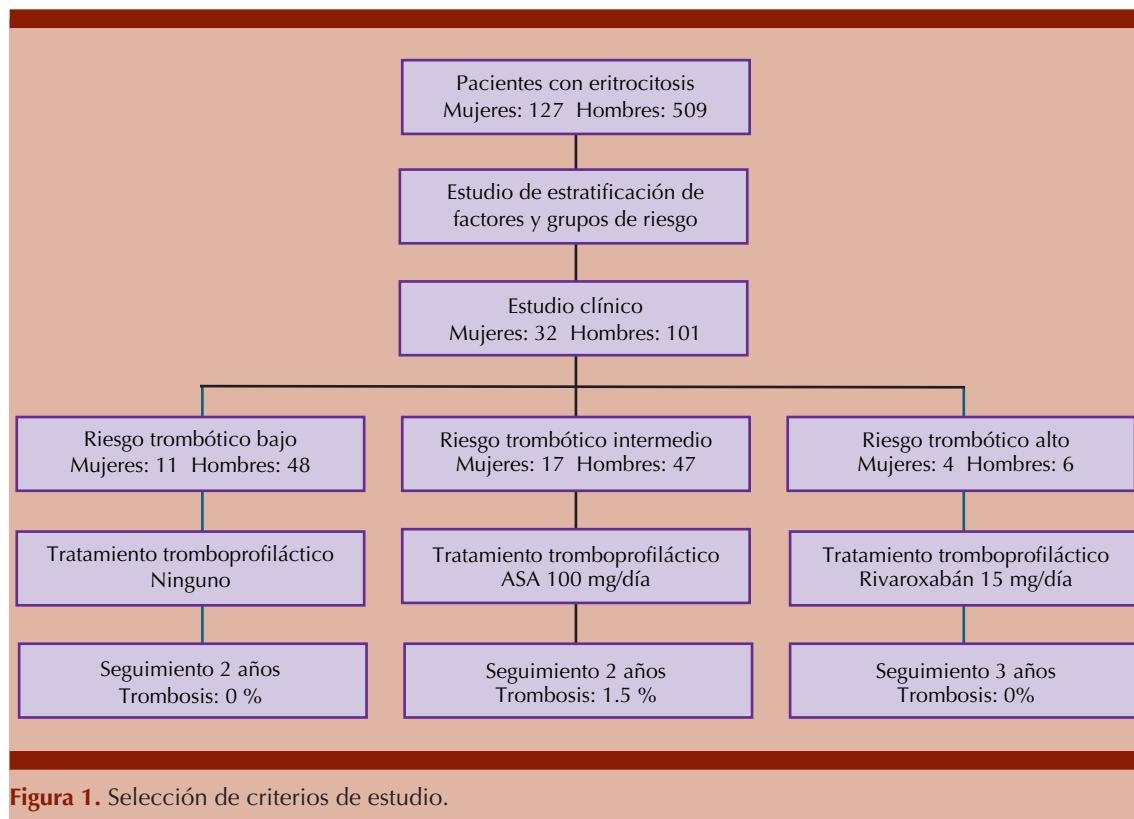
Tras un análisis preliminar de los datos, la ocurrencia de eventos trombóticos fue de interés. Por lo que, para estudiar los factores implicados en la trombosis en pacientes con eritrocitosis, se consideró examinar las concentraciones de eritropoyetina, edad, índice de masa corporal (IMC) y hemoglobina.

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 tromboprofiláctico

Al tomar en cuenta a los pacientes con seguimiento entre 2 y 6 años (n = 133), se evaluaron los distintos estratos de riesgo trombótico pro-



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.

puestos y el tratamiento trombopropiláctico 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 corporal (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 ($> 30 \text{ mU/mL}$) 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

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.

a 500 mU/mL. Al comparar entre los distintos 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 (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 tromboprofiláctico. 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 tromboprofiláctico 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 tromboprofilácticos 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 tromboprofiláctico. 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 tromboprofilaxis, 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 tromboprofilaxis 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 tromboprofiláctico

	Riesgo bajo n = 59	Riesgo intermedio n = 64	Riesgo alto n = 10
Hombres	48	47	6
Mujeres	11	17	4
Edad ± DE	48 ± 8	61 ± 13	63 ± 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 ± 1	2 ± 1	3 ± 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 tromboprofilácticos 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, Burtscher J, Richalet J-P, Millet GP, Burtscher 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. Eritrocitos patológicos 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 Chuvaš 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 alógénico 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.

RESULTADOS: Mientras que la enfermedad de injerto contra huésped aguda suele manifestarse con una erupción característica, la forma crónica exhibe un espectro

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 Méx 2025; 1: 1-14.

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**

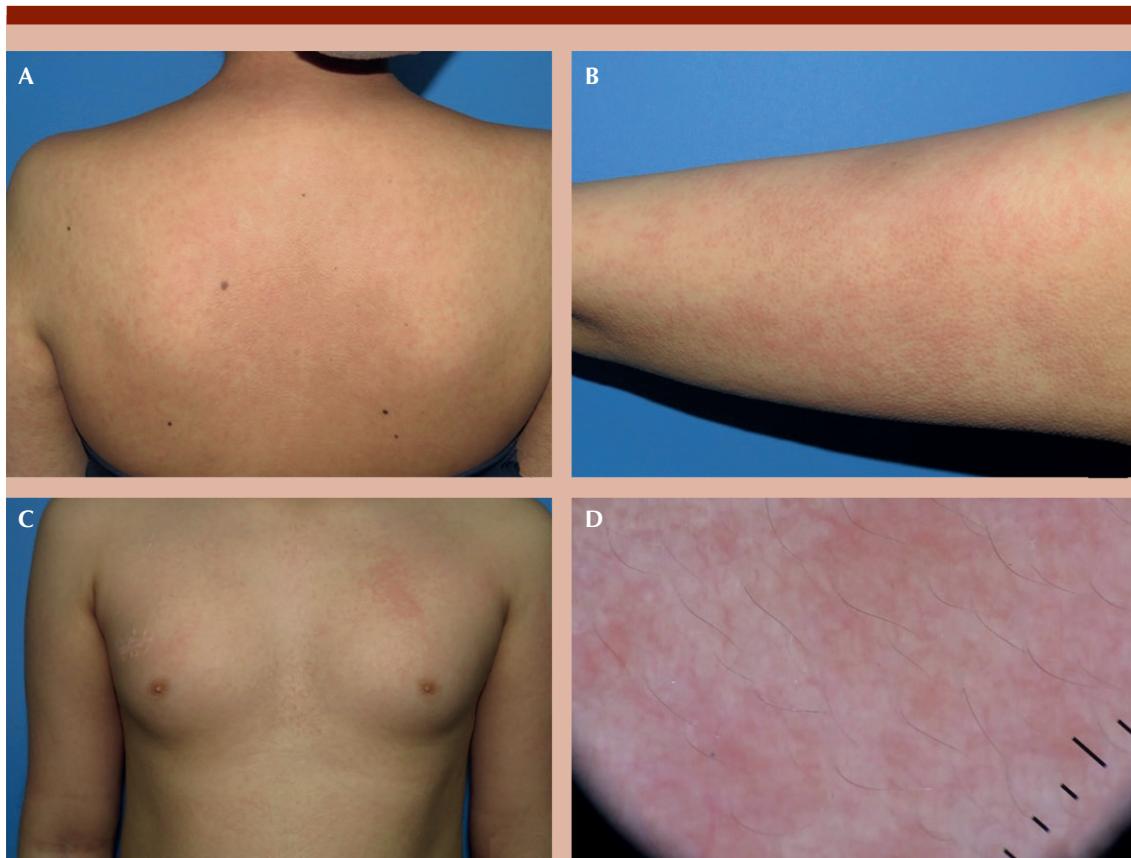


Figure 1. Clinical manifestations of cutaneous aGVHD. **A & B.** Clinical image in a female patient of a diffuse, disseminated macular erythema on the upper back and arm of a patient which corresponds to an acute phase of graft vs host disease. **C & D.** Disseminated dermatosis in a young male patient 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 sclerodermatosus 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-Sánchez 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 cytosis 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 Tregs 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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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.
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. Hacisalihoglu UP, Sahin D. Incidence, histopathological features and differential diagnosis of cutaneous graft versus host disease in allogeneic bone marrow transplantation. *Sisli Efyal Hastan Tip Bul* 2021; 55 (1): 68-75. doi: 10.14744/SEMB.2019.86729
11. 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
12. 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
13. Link-Rachner CS, Sockel K, Schuetz C. Established and emerging treatments of skin GvHD. *Front Immunol* 2022; 13.
14. 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
15. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiúza 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
16. 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
17. 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
18. Aractingi S, Chosidow O. Cutaneous graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1998; 134 (5). doi: 10.1001/arch дерм.134.5.602
19. Garbutcheon-Singh KB, Fernández-Peña P. Phototherapy for the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Australas J Dermatol* 2015; 56 (2): 93-9. doi: 10.1111/ajd.12191

20. 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, Bolognia JL. Lichen sclerosus and eosinophilic fasciitis as manifestations of chronic graft-versus-host disease: Expanding the sclerodermod 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, Haeusermann P, Janin A, Massi D, et al. Histopathological diagnosis of graft-versus-host disease of the skin – an interobserver comparison. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 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 afección 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 citoplásica, 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 eritematoviolarácea 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

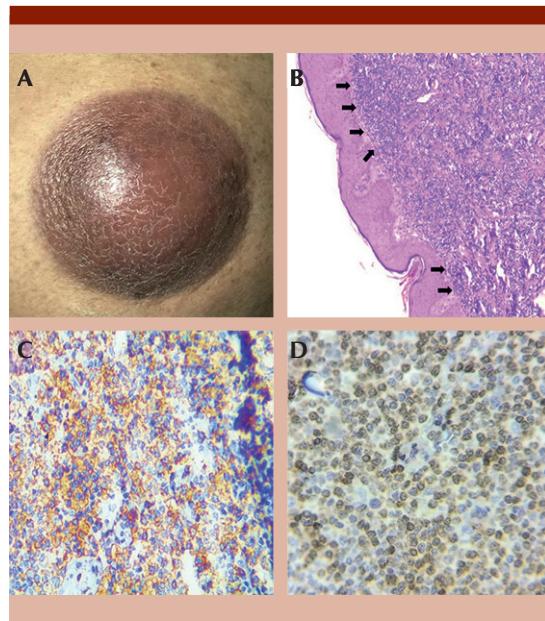


Figura 1. Características macroscópicas y microscópicas de la lesión. **A.** Aspecto macroscópico, lesión glútea derecha. **B.** Biopsia cutánea que muestra infiltración de la dermis por células neoplásicas (flechas negras; tinción hematoxilina-eosina, aumento 10X). **C.** Inmunohistoquímica que muestra 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, doxorrubicina, vinristina 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

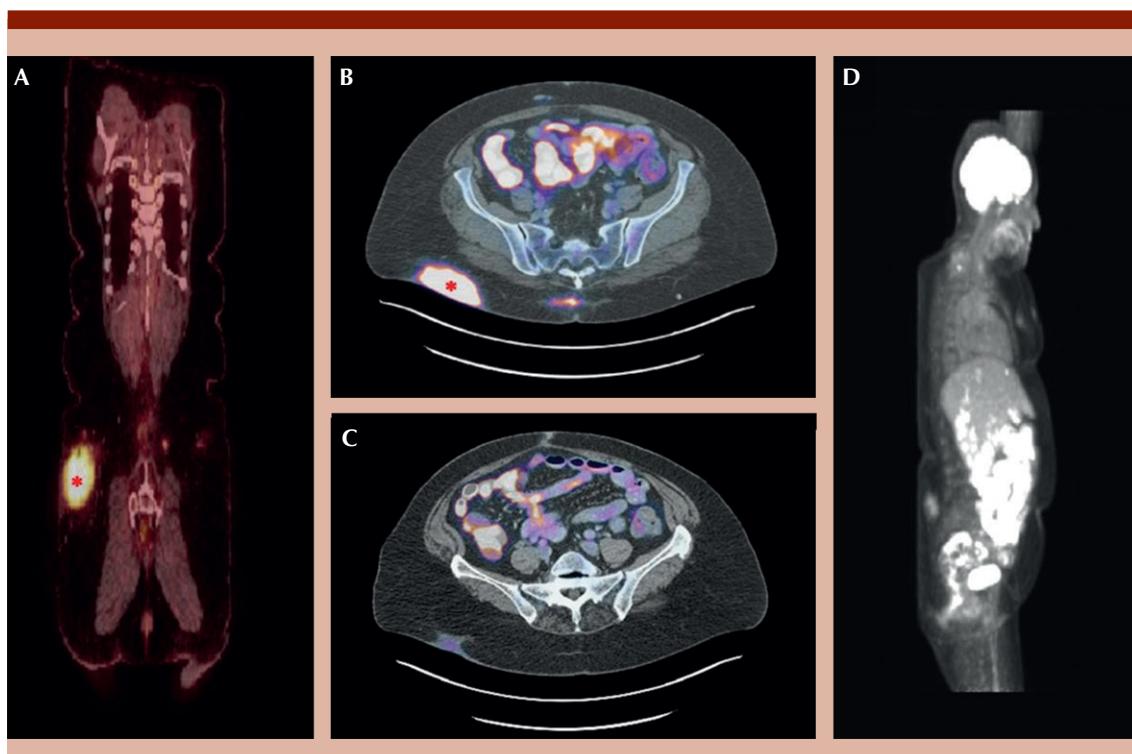


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones CT durante el transcurso de la enfermedad. **A y B.** Planos coronal y transversal de estudio al diagnóstico que muestran lesión con hipercaptación (*) en la región glútea derecha. **C y D.** Planos transversal y sagital de estudio posterior a la quimioterapia, 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 immunomoduladores, 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 inmunoquimioterapia 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 inmunoquimioterapia, 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, Ngarmletsirichai P, Przybylski GK, et al. Nuclear factor- κ B 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, Andrijevic 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. Reclassification 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.v26i1.30

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**

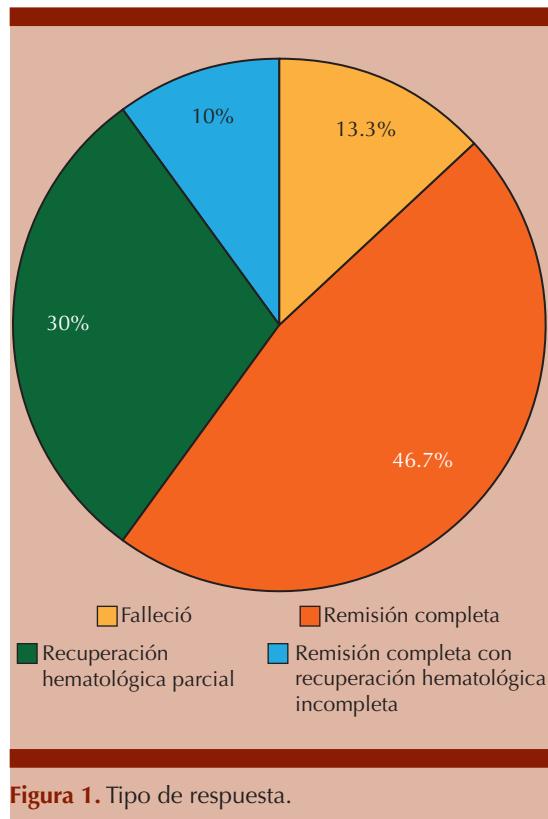
Desafortunadamente, el 13.3% de los pacientes fallecieron antes de la evaluación final. El 76.7% de los pacientes mostraron enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción, con mediana del 0.11%, mientras que el 10% de

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.

NORMAS PARA AUTORES

Lista de verificación de sometimiento

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

Tipos de publicaciones aceptadas

La *Revista de Hematología* no tiene restricciones en cuanto al largo del manuscrito, excepto en los artículos de series de casos. El texto del manuscrito tiene que ser conciso y comprensible. Se recibirán artículos en español e inglés. Los manuscritos enviados serán de carácter anónimo para asegurar la confiabilidad del proceso de revisión por pares. El manuscrito deberá ser escrito con tipo de fuente *Times New Roman* con tamaño de letra de 12 puntos. Interlineado sencillo, con márgenes de 2.5 cm en todos los lados de la página y todas las páginas deben estar enumeradas.

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

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

incluir el diagrama de flujo apropiado. Las guías, al igual que la plantilla para el diagrama de flujo, pueden obtenerse del siguiente link: <https://www.prismastatement.org/scoping>.

- **Revisões sistemáticas:** Las revisiones sistemáticas presentan búsquedas detalladas de investigaciones previas relacionadas con un tema en particular. Este tipo de artículos usa un método de búsqueda para identificar, categorizar, analizar y reportar evidencia. Se debe realizar un análisis estadístico el cual permita llegar a una conclusión contundente sobre el tema.
- **Cartas al editor:** Las cartas al editor tienen como objetivo dar retroalimentación y como un foro de discusión abierta para hablar de temas abordados previamente en la revista u otros asuntos de interés. Deberán estar conformadas por: título, nombre y filiación del autor, texto y referencias.
- **Artículos de opinión:** En este apartado se incluyen manuscritos que se dedican a la crítica y reflexión acerca de temas relacionados con la hematología desde el punto de vista del autor o autores. Deberá cumplir con los criterios de calidad y estructura similar a los artículos de revisión. Se abordarán temas relevantes y serán analizados y sustentados con argumentos que defiendan la postura del autor.

- **Series de casos:** Este tipo de artículos corresponde a los diseños más básicos en la investigación clínica. Su objetivo es describir el cuadro clínico de un paciente con una enfermedad rara, así como variables sociodemográficas y antecedentes de importancia de la enfermedad. Su estructura se compone de: Título, Autores y Afiliaciones, Resumen, Palabras clave, Introducción, Descripción del caso, Confidencialidad del paciente, Figuras o Cuadros, Tablas, Discusión, Conclusión y recomendaciones, Referencias. El texto no debe exceder 1500 palabras, mínimo 20 referencias y no debe superar los 3 cuadros, figuras y tablas.

Proceso de sometimiento

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

pares. El autor que somete el artículo deberá asegurarse que todos los coautores hayan sido registrados de manera correcta, que cumplan con los criterios de autoría y que hayan leído y aprobado la última versión del manuscrito.

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

Los artículos recibidos, una vez aceptados, aun cuando el caso clínico, un tratamiento, o una enfermedad hayan evolucionado de manera distinta a como quedó asentado, nunca serán retirados del histórico de la revista. Para ello existe un foro abierto (Cartas al editor) para retractaciones, enmiendas, aclaraciones o discrepancias.

Carta de presentación

Se debe incluir una carta de presentación con el sometimiento de cada manuscrito. Esta 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.
 - **Revisões breves, sistemáticas y artículos de opinión**

- Carta de presentación
- Carta de cesión de derechos
- Manuscrito anónimo:
 - Resumen en español e inglés (máximo 250 palabras) con las secciones de Antecedentes, Metodología, Resultados, Conclusiones y Palabras clave
 - Secciones: La revisión tiene que ser organizada de manera lógica con secciones y subsecciones específicas que permitan un mejor entendimiento del artículo. Tiene que cumplir con las especificaciones de las guías Prisma.
 - Figuras y tablas: Un máximo de 7 (contando figuras y tablas).
 - Secciones complementarias: Agradecimientos (opcional), Contribución de los autores, Conflictos de interés (si es necesario), Referencias.
- **Cartas al editor**
 - Carta de presentación
 - Carta de cesión de derechos
 - Manuscrito anónimo:
 - Texto no mayor a 2000 palabras, dirigido al editor de la revista.
 - Secciones: de acuerdo con el criterio del autor.
 - Figuras y tablas: Un máximo de 2 (contando figuras y tablas).
 - Secciones complementarias: Agradecimientos (opcional), Conflictos de interés (si es necesario), Referencias (hasta 6 referencias).
- **Series de casos**
 - Carta de presentación
 - Carta de cesión de derechos
 - Manuscrito anónimo:
 - Resumen en español e inglés (máximo 150 palabras) con las secciones de Antecedentes, Caso Clínico, Conclusiones y Palabras clave.
 - Texto no mayor a 1500 palabras.
 - Secciones: Introducción, Descripción del caso, Confidencialidad del paciente, Figuras o tablas, Discusión, Conclusión y recomendaciones.
 - Figuras y tablas: Un máximo de 3 (contando figuras y tablas).
 - Secciones complementarias: Agradecimientos (opcional), Conflictos de interés (si es necesario), Referencias (mínimo 15 referencias).

Acrónimos o abreviaciones: Se deben definir la primera vez que aparecen en el texto, tanto en el resumen, como en el texto y en

las figuras o tablas si es necesario. Cuando se añade por primera vez, se debe escribir entre paréntesis después de las siglas. En caso de que las siglas estén en otro idioma se deberán escribir con el estilo *Itálica*.

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

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

Secciones

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

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

Las adscripciones de los autores de los artículos son, de manera muy significativa, el respaldo de la seriedad, basada en la experiencia de quienes escriben. El hecho de desempeñarse en una institución de enseñanza, de atención hospitalaria, gubernamental o de investigación no describe la experiencia de nadie. Lo que más se acerca a ello, es la declaración de la especialidad acreditada junto con el cargo ocupado en un servicio o una dirección. Cuando solo se menciona el nombre de la institución hospitalaria ello puede prestarse a interpretaciones muy diversas: efectivamente, labora en un gran centro hospitalario, pero se desempeña en funciones estrictamente administrativas, ajenas al tema de la investigación, estrictamente clínico.

Enseguida de la adscripción de cada autor es indispensable incluir el identificador ORCID para evitar errores y confusiones en los nombres de los autores, en el momento de identificar su producción científica y poder distinguir claramente sus publicaciones. A continuación de los identificadores y datos de los autores deberá declararse si se recurrió a la inteligencia artificial (IA). Si los

programas informáticos detectan este uso no declarado, ello será motivo de no aceptación del artículo.

Resumen: Se deberá incluir en el manuscrito el resumen en español e inglés. El largo del resumen será de 250 palabras. No debe contener resultados que no estén comprobados en el texto principal. Para los artículos originales debe conformarse por los siguientes apartados: **Introducción:** se menciona el propósito del estudio, introducción hacia la pregunta de investigación y el contexto que envuelve el tema principal del estudio.

Métodos: se describe el método principal aplicado, resaltando las características de los participantes o pacientes incluidos en el estudio, al igual que el periodo del estudio y dónde se realizó. En caso de que el estudio esté registrado y aprobado por algún comité, se menciona el número de registro. **Resultados:** Se resumen las principales aportaciones del estudio. **Conclusiones:** se describen las principales interpretaciones y relevancias que se demostraron con el estudio que deben estar en concordancia con su objetivo. **Palabras clave:**

Se deben incluir después del resumen, de tres a seis palabras clave adecuadas. Se recomienda que estas palabras clave estén basadas en los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) utilizados por la *National Library of Medicine* o que sean términos comunes dentro de la disciplina hematológica.

Introducción

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

Material y métodos

Deben describirse con suficiente detalle para que otras personas puedan replicar y utilizar los resultados publicados. Los métodos y protocolos nuevos deben explicarse en detalle, mientras que los métodos ya establecidos pueden describirse de manera breve y con las citas correspondientes. Proporcione el nombre y la versión de cualquier software utilizado, al igual que el tipo, 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 agrega 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. 2^a 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



CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

A la Revista de Hematología a

Por medio de la presente, los autores que suscriben este documento ceden de manera voluntaria e irrevocable los derechos de publicación y distribución del manuscrito titulado: _____

Los autores declaran que son los autores legítimos de este trabajo y garantizan que el manuscrito es original, no ha sido publicado previamente ni está en proceso de evaluación en ninguna otra revista. Asimismo, en caso de aceptación, autorizan a la Revista de Hematología a reproducir, distribuir y comunicar públicamente el contenido del artículo en cualquier medio o formato, respetando siempre los derechos morales de los autores.

Los autores se comprometen a que, en caso de haber utilizado material sujeto a derechos de autor de terceros, se han obtenido los permisos correspondientes para su reproducción, y se ha citado de forma adecuada la fuente original. Además, asumen la responsabilidad total sobre cualquier reclamación de derechos de autor o conflictos éticos que puedan surgir en relación con el contenido del manuscrito.

De igual manera, los autores autorizan el uso de las tablas, figuras y cualquier otro material complementario incluido en el manuscrito, siempre que se reconozca la autoría correspondiente. Los autores entienden que, en caso necesario, la Revista de Hematología podrá realizar modificaciones menores en el texto, como correcciones de estilo o de formato, siempre respetando el contenido original del trabajo. Igualmente, aceptamos que el artículo pueda ser distribuido en plataformas de acceso abierto o en cualquier medio que garantice su difusión y visibilidad. Los autores estamos conformes que no se recibirá compensación económica alguna presente o futura, por la publicación, distribución y/o reproducción del manuscrito detallado anteriormente.

Nombre

Firma

NOTA IMPORTANTE

Una vez que reciba la comunicación de "artículo aceptado" su contenido no podrá ser corregido ni retirado. Si algún inconveniente hubiere, el mismo deberá aclararse en la correspondiente sección de cartas al editor en la edición inmediata siguiente al envío de la carta.

DATOS DE CONTACTO

- Correo electrónico: editorenjefe@amehac.org
- Página web: <https://revistadehematologia.org.mx/>