

**EDITORIAL**

- 127** **Rajarse bajo la presión**  
*Guillermo J Ruiz-Argüelles*

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 129** **Mantenimiento con lenalidomida postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes mexicanos con mieloma múltiple**  
*Omar E Fernández-Vargas, Ana L Ron-Magaña, Esperanza Barrera-Chairez, América A Corona-Gutiérrez, Ana J Bañuelos-Ávila*
- 136** **Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en adolescentes y adultos con hemofilia atendidos en una unidad de rehabilitación**  
*Erika Gabriela Espinosa-Maldonado, Rubén Torres-González, Aideé Gibraltar-Conde*
- 142** **Efecto del Seguro Popular en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: experiencia de un instituto nacional de salud**  
*Mónica M Rivera-Franco, Eucario León-Rodríguez*

**CASOS CLÍNICOS**

- 150** **Crisis hemolítica secundaria a la infección por el virus del dengue en un paciente con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa**  
*Carlos A Andrade-Castellanos, José R Rodríguez-Quintero*
- 153** **Policitemia vera y neutropenia severa**  
*Marisol Silva-Vera, María de Jesús Jiménez-González, Norma Elvira Moreno-Pérez, Erick Moreno-Pizarro, Patricia Máximo-Galicia*
- 158** **Aplicación clínica de la puntuación Della-Porta y colaboradores en un paciente mexicano con síndrome mielodisplásico**  
*Juan C Marín-Corte, Eduardo Olmedo-Gutiérrez, Jeny A Marín-Corte, Roberto N Miranda, Carlos E Bueso-Ramos, Omar Cano-Jiménez, Arturo R Fuentes-Reyes, Elizabeth Hernández-Salamanca, Miguel A López-Trujillo, Rafael A Marín-López, Guillermo J Ruiz-Delgado, Guillermo J Ruiz-Argüelles*
- 172** **Síndrome de lisis tumoral espontánea**  
*Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre, Pamela Montserrat Castro-Gutiérrez, Fabiola Contreras-Ruiz, Perla Colunga-Pedraza, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-Almaguer*

# Revista de **HEMATOLOGÍA**

**Rev Hematol Mex 2020;21: julio-septiembre**

## **EDITORES EN JEFE**

César Homero GUTIÉRREZ-AGUIRRE. Monterrey, México  
Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

## **EDITORES ASOCIADOS**

Oscar GONZÁLEZ-LLANO. Monterrey, México  
Carlos BEST-AGUILERA. Guadalajara, México  
Amalia BRAVO-LINDORO. Ciudad de México, México

## **COMITÉ EDITORIAL**

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

## **FUNDADOR**

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL†

## **PRESIDENTE**

Dr. Óscar HERNÁNDEZ-ZAMUDIO

## **VICEPRESIDENTE**

Dr. Luis Antonio MEILLÓN-GARCÍA

## **SECRETARIO**

Dr. Julio Edgar SELVA-PALLARES

## **TESORERO**

Dr. Ignacio Javier AGUIRRE-AGUIRRE

## **VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS**

Dr. Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

## **VOCAL DE MEMBRESÍA**

Dr. Manuel Héctor CASTILLO-RIVERA

## **GERENTE ADMINISTRATIVO**

Nora Monserrat DE LA TEJA-SUÁREZ

**Revista de Hematología**, año 21, número 3, julio-septiembre 2020, es una publicación trimestral editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, [www.amehac.org](http://www.amehac.org).

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

Impresa en Roma Color SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, México, DF. Este número se terminó de imprimir el 18 de julio de 2020.

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

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

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

abbvie



**CONTENIDO**

**CONTENTS**

**EDITORIAL**

- 127 **Rajarse bajo la presión**  
*Guillermo J Ruiz-Argüelles*

**EDITORIAL**

- 127 **Crack under pressure**  
*Guillermo J Ruiz-Argüelles*

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 129 **Mantenimiento con lenalidomida postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes mexicanos con mieloma múltiple**  
*Omar E Fernández-Vargas, Ana L Ron-Magaña, Esperanza Barrera-Chairez, América A Corona-Gutiérrez, Ana J Bañuelos-Ávila*
- 136 **Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en adolescentes y adultos con hemofilia atendidos en una unidad de rehabilitación**  
*Erika Gabriela Espinosa-Maldonado, Rubén Torres-González, Aideé Gibraltar-Conde*
- 142 **Efecto del Seguro Popular en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: experiencia de un instituto nacional de salud**  
*Mónica M Rivera-Franco, Eucario León-Rodríguez*

**ORIGINAL ARTICLES**

- 129 **Maintenance with lenalidomide following autologous hematopoietic stem cell transplantation in Mexican patients with multiple myeloma**  
*Omar E Fernández-Vargas, Ana L Ron-Magaña, Esperanza Barrera-Chairez, América A Corona-Gutiérrez, Ana J Bañuelos-Ávila*
- 136 **Assessment of the quality of life related to health in adolescents and adults with hemophilia attended in a rehabilitation unit**  
*Erika Gabriela Espinosa-Maldonado, Rubén Torres-González, Aideé Gibraltar-Conde*
- 142 **Impact of the Mexican universal healthcare Seguro Popular on hematopoietic stem cell transplantation: Experience of a national health institute**  
*Mónica M Rivera-Franco, Eucario León-Rodríguez*

**CASOS CLÍNICOS**

- 150 **Crisis hemolítica secundaria a la infección por el virus del dengue en un paciente con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa**  
*Carlos A Andrade-Castellanos, José R Rodríguez-Quintero*
- 153 **Policitemia vera y neutropenia severa**  
*Marisol Silva-Vera, María de Jesús Jiménez-González, Norma Elvira Moreno-Pérez, Erick Moreno-Pizarro, Patricia Máximo-Galicia*
- 158 **Aplicación clínica de la puntuación Della-Porta y colaboradores en un paciente mexicano con síndrome mielodisplásico**  
*Juan C Marín-Corte, Eduardo Olmedo-Gutiérrez, Jeny A Marín-Corte, Roberto N Miranda, Carlos E Bueso-Ramos, Omar Cano-Jiménez, Arturo R Fuentes-Reyes, Elizabeth Hernández-Salamanca, Miguel A López-Trujillo, Rafael A Marín-López, Guillermo J Ruiz-Delgado, Guillermo J Ruiz-Argüelles*
- 172 **Síndrome de lisis tumoral espontánea**  
*Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre, Pamela Montserrat Castro-Gutiérrez, Fabiola Contreras-Ruiz, Perla Colunga-Pedraza, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-Almaguer*

**CLINICAL CASES**

- 150 **Acute hemolytic crisis in a patient with dengue virus infection and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency**  
*Carlos A Andrade-Castellanos, José R Rodríguez-Quintero*
- 153 **Polycythemia vera and severe neutropenia**  
*Marisol Silva-Vera, María de Jesús Jiménez-González, Norma Elvira Moreno-Pérez, Erick Moreno-Pizarro, Patricia Máximo-Galicia*
- 158 **The clinical application of Della-Porta et al score in a Mexican patient with myelodysplastic syndrome**  
*Juan C Marín-Corte, Eduardo Olmedo-Gutiérrez, Jeny A Marín-Corte, Roberto N Miranda, Carlos E Bueso-Ramos, Omar Cano-Jiménez, Arturo R Fuentes-Reyes, Elizabeth Hernández-Salamanca, Miguel A López-Trujillo, Rafael A Marín-López, Guillermo J Ruiz-Delgado, Guillermo J Ruiz-Argüelles*
- 172 **Spontaneous tumor lysis syndrome**  
*Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre, Pamela Montserrat Castro-Gutiérrez, Fabiola Contreras-Ruiz, Perla Colunga-Pedraza, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-Almaguer*



# AgendaMedic

Beneficio gratuito para socios AMEH

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

Conoce como AgendaMedic® habilita un perfil web personalizado de manera fácil y segura para que te destagues en internet. **¡Empieza ahora!**



## Perfil web personalizado

Configurable, puedes editar muy fácilmente tu información personal que aparecerá en internet.



## Agenda electrónica

Tus pacientes pueden solicitar citas desde tu perfil web. Puedes manejar tu agenda, enviar notificaciones y administrar tus citas médicas.



## Directorio médico

Cuando la WEB es tu plataforma, tu perfil aparecerá en internet y estará siempre visible para cuando busquen a un médico con tu perfil y experiencia.



## Redes sociales

Administramos tus Redes Sociales, generamos oportunidades para dar a conocer servicios. Te ofrecemos crear SIN COSTO tu cuenta en GOOGLE.



## Facturación electrónica

Factura tus citas médicas muy fácilmente desde nuestra plataforma. Te regalamos las primeras 50 facturas.



☎ 55-5351-1520

✉ [contacto@agendamedic.com](mailto:contacto@agendamedic.com)

[www.agendamedic.com.mx](http://www.agendamedic.com.mx)

📞 Whatsapp: 55-1442-3980

📘 @agendamedic.com.mx

🌐 agendamedic

## Rajarse bajo la presión

### Crack under pressure.

Guillermo J Ruiz-Argüelles

Para Cato, quien nunca se “rajó”

A lo largo de más de 37 años de ejercer la profesión médica, he visto a muchas personas, instituciones, estructuras, “rajarse bajo la presión”, expresión coloquial que, traducida al inglés, se ha usado hasta para hacer propaganda a relojes de prestigio: “*Luxury divers watches don’t crack under the pressure*”: los relojes no se “rajan” a pesar de ser sometidos a presión derivada de la inmersión en aguas profundas. La expresión es pertinente y se refiere a que, en circunstancias de calma o estabilidad, personas, instituciones o estructuras pueden funcionar razonablemente bien pero, cuando se someten a tensión o presión, se “rajan”. En nuestro país, rajarse es renunciar a hacer lo que se tenía previsto o lo que se había prometido, generalmente de manera imprevista y en el último momento. Rajarse también es romperse, desintegrarse –como tantas veces lo hicimos nosotros mismos en nuestra infancia con el jarro de las piñatas– desconstruirse como señalarían los chefs de prestigio.

La combinación, casi mefistofélica que estamos viviendo en estos días está causando que muchas personas, instituciones o estructuras “se rajen”. La pandemia del virus SARS-CoV-2, aunada a la caída de los precios del petróleo, el entorno económico mundial, las disputas entre las grandes potencias y la conducción *sui generis* de nuestro país, han generado una enorme presión que está causando que muchos “se rajen”, “se cuarteen”, “se quiebren”, “se desconstruyan”.

Yo no recuerdo haber vivido una situación comparable a la actual, que tiene, además, el componente muy agravante de la incertidumbre: ¿Cuándo vamos a volver a la normalidad? ¿Cuándo podremos ver

Director General del Centro de Hematología y Medicina Interna de la Clínica Ruiz, Puebla, México.

**Recibido:** 27 de marzo 2020

**Aceptado:** 15 de abril 2020

**Correspondencia**

Guillermo J Ruiz Argüelles  
gruiz1@clinicaruiz.com

**Este artículo debe citarse como**

Ruiz-Argüelles GJ. Rajarse bajo la presión. Hematol Méx. 2020; 21 (3): 127-128.  
[http://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i3.4407](http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i3.4407)



nuevamente a nuestros hijos y nietos? ¿Cuándo podremos volver a salir a cenar con nuestros amigos? ¿Cuándo podremos traer a papá nuevamente a la clínica para que haga sus rondines cotidianos a los 96 años? ¿Cuándo podremos viajar nuevamente, asistir a reuniones médicas? ¿Cuándo podré dar consulta nuevamente de manera normal? ¿Cuándo podré dar clases presenciales nuevamente?... ¿Cuándo...? Esta mañana nos dijeron que el 19 de abril. No les creo; Hugo “se rajó bajo la presión”. Y también se han “rajado bajo la presión” el Consejo de Salud General, el inexplicable sistema de salud transicional: INSABI-Seguro Popular-IMSS-SSA y anexas, las finanzas del país, las secretarías de estado, algunos gobiernos estatales, el senado, la cámara de diputados, los canales de televisión, los hospitales públicos, los hospitales privados, las tiendas departamentales, los restaurantes, las gasolineras, los aeropuertos, los trenes, las universidades, etc. Hasta los líderes de grandes potencias se han “rajado bajo la presión”.

Se ha calculado que 80% de los habitantes del país a la larga nos infectaremos con el SARS-CoV-2; los expertos en economía también han calculado el número de empresas que habrán de quebrar y otros más señalan con el dedo flamígero la estrepitosa caída del grado de inversión

de nuestro país a BBB: Se “rajó” el producto interno bruto y el producto interno inteligente se está embruteciendo y “rajando”.

Estoy seguro de que no nos vamos a “rajar” 80% de los mexicanos quienes nos vamos a infectar por el SARS-CoV-2, por más presión que nos pongan nuestros gobernantes y todos los factores externos, algunos de ellos ya señalados. Habrán de “rajarse” instituciones o estructuras, pero también personas. También creo que, para las personas, las mejores armas para no “rajarse” son la salud, la familia, la educación y el trabajo; transmitir estos valores a nuestras empresas puede ayudar a sobrellevar esta situación inesperada. Estas épocas forzadas de encierro son ocasiones adecuadas para cuidar estos pilares, para mejorarlos, para hacerlos más fuertes y para procurar que si nos toca infectarnos, el virus nos encuentre poco vulnerables.

No todos tendremos la ocasión de recluirnos en nuestras casas; muchos ni casa tienen. Quienes podemos hacerlo reflexionemos, leamos, informémonos, trabajemos con precaución, ayudemos a los demás, mantengamos el ánimo y cuidemos nuestra salud para salir de este berenjenal, para no “rajarnos”, por mucha presión que se ejerza.



# Mantenimiento con lenalidomida postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes mexicanos con mieloma múltiple

## Maintenance with lenalidomide following autologous hematopoietic stem cell transplantation in Mexican patients with multiple myeloma.

Omar E Fernández-Vargas,<sup>1,3</sup> Ana L Ron-Magaña,<sup>1,2</sup> Esperanza Barrera-Chairez,<sup>1,3</sup> América A Corona-Gutiérrez,<sup>3</sup> Ana J Bañuelos-Ávila<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** En los pacientes con mieloma múltiple, el tratamiento con lenalidomida postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas ha demostrado prolongar la supervivencia global y libre de progresión, convirtiéndose en el tratamiento estándar.

**OBJETIVO:** Determinar el efecto de la lenalidomida como terapia de mantenimiento postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes mexicanos con mieloma múltiple.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio retrospectivo efectuado de febrero de 2013 a diciembre de 2018 en pacientes mexicanos con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas y tratados con lenalidomida por al menos 12 meses. Se recolectaron datos epidemiológicos y demográficos, las características basales de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento y el perfil de seguridad.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 10 pacientes con mieloma múltiple postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas y mantenimiento con lenalidomida; a los 24 meses se observó supervivencia libre de progresión bioquímica y clínica de 80 y 100%, respectivamente. No hubo defunciones durante el seguimiento. La mitad de los pacientes tuvieron eventos adversos relacionados con la administración de lenalidomida, todos clasificados como leves.

**CONCLUSIONES:** Los resultados favorecen la eficacia y seguridad del mantenimiento con lenalidomida postrasplante en pacientes mexicanos con mieloma múltiple, logrando tasas de respuesta similares a lo reportado internacionalmente. Este primer estudio explorador establece una base para la administración de terapias de mantenimiento postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con inmunomoduladores de segunda generación en el país.

**PALABRAS CLAVE:** Mieloma múltiple; trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas; lenalidomida.

### Abstract

**BACKGROUND:** In patients with multiple myeloma, maintenance treatment with lenalidomide following autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) prolongs both progression-free and overall survival and is now established as the standard of care.

**OBJECTIVE:** To determine the effect of lenalidomide as maintenance therapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation in Mexican patients with multiple myeloma.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective study in Mexican patients with multiple myeloma post-HSCT with lenalidomide maintenance for at least 12 months was done

<sup>1</sup> Servicio de Hematología.

<sup>2</sup> Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas para Adultos. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>3</sup> Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** 5 de febrero 2020

**Aceptado:** 19 de marzo 2020

### Correspondencia

Ana J Bañuelos Ávila  
anajaqueline55@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Fernández-Vargas OE, Ron-Magaña AL, Barrera-Chairez E, Corona-Gutiérrez AA, Bañuelos-Ávila AJ. Mantenimiento con lenalidomida postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes mexicanos con mieloma múltiple. Hematol Méx. 2020; 21 (3): 129-135.  
[http://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i3.3899](http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i3.3899)

from February 2013 to December 2018. Epidemiologic, demographic, disease-related and treatment-related data were collected.

**RESULTS:** Ten patients with multiple myeloma post-HSCT were included, with a biochemical and clinical progression free-survival at 24 months of 80% and 100%, respectively. No deaths were reported during the follow-up time. Half of the patients had adverse events related to the use of lenalidomide, all of them were grade I, most of them hematologic.

**CONCLUSIONS:** This study favors the use of lenalidomide maintenance in Mexican patients with multiple myeloma post-autologous HSCT, obtaining similar response rates as those reported elsewhere. This establishes the basis of second-generation immunomodulatory drugs as maintenance therapy post-autologous HSCT in our country.

**KEYWORDS:** Multiple myeloma; Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Lenalidomide.

## ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas caracterizada por la acumulación anormal de plasmocitos en la médula ósea, la producción anormal de proteínas monoclonales en sangre, orina o ambas y disfunción inmunitaria.<sup>1,2</sup> El incremento en el entendimiento de la patobiología del mieloma múltiple ha permitido contar con mayor número de terapias para los pacientes, mejorando la respuesta y supervivencia. A pesar de esto, el mieloma múltiple aún se considera una enfermedad incurable con las opciones de tratamiento actual.<sup>3</sup>

La administración de quimioterapia a dosis altas seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas es una estrategia de manejo que se ha usado con éxito en diversas malignidades hematológicas y actualmente se considera el tratamiento estándar en pacientes aptos con diagnóstico reciente de mieloma múltiple.<sup>4-8</sup> Aún después del trasplante, se ha demostrado la persistencia de clones de mieloma múltiple, lo que puede condicionar la ulterior recaída de la enfermedad en la mayoría de los casos.<sup>9,10</sup> Para sobrellevar este problema, se han

explorado terapias de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. Diversos ensayos clínicos y metanálisis han demostrado que el mantenimiento postrasplante con lenalidomida puede mejorar la supervivencia libre de progresión, así como la supervivencia global.<sup>11-21</sup>

Estos estudios se realizaron principalmente en Estados Unidos, Israel, Europa y Japón;<sup>19-22</sup> sin embargo, no encontramos reportes en la bibliografía de pacientes mexicanos. Debido a que las diferencias étnicas pueden jugar un papel importante en la respuesta a la terapia,<sup>23-25</sup> decidimos realizar este estudio explorador en pacientes tratados con lenalidomida postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con mieloma múltiple en México.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional retrospectivo efectuado de febrero de 2013 a diciembre de 2018 en pacientes con mieloma múltiple a quienes se les efectuó trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tratados con lenalidomida 10 mg/día postrasplante por al menos 12 meses.

Además de la administración de lenalidomida, todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico 100 mg/día, como tromboprolifaxis.

Los pacientes tuvieron seguimiento mensual, con examen físico completo, así como biometría hemática, determinación de glucosa, urea, creatinina; se registraron los eventos adversos presentados y la adherencia al tratamiento. Los pacientes se reestadificaron tres meses después del trasplante y cada seis meses. Para esto, se solicitó electroforesis de proteínas con inmunofijación en suero y orina, ensayos de cadenas ligeras libres, cuantificación de inmunoglobulinas, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y  $\beta_2$ -microglobulina.

El tiempo libre de progresión bioquímica y clínica se analizó utilizando el método Kaplan-Meier. Los pacientes que no tuvieron progresión fueron censados a la fecha del último seguimiento. Para la definición de supervivencia libre de progresión se usaron los criterios de la *International Myeloma Working Group*. Los eventos adversos relacionados con la administración de lenalidomida se clasificaron de acuerdo con el *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.<sup>26-28</sup>

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y, al ser la terapia de mantenimiento con lenalidomida el estándar de tratamiento aceptado internacionalmente, no se consideró necesaria la aprobación del comité de ética de la institución.

## RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, 30% eran mujeres y tenían edad promedio al diagnóstico de  $50.2 \pm 6.6$  años. La mayoría inició con enfermedad avanzada, con estadio III de la ISS en 80% de los casos. Previo al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, recibieron

inducción con CyBorD (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona): 50%, TDZ (talidomida + dexametasona + ácido zoledrónico): 40% y MPT (melfalán + prednisona + talidomida): 10%. Se obtuvo respuesta completa en 60% de los casos, el 40% restante requirió segunda línea con CyBorD, BDT o BAM (**Cuadro 1**).

Las comorbilidades no relacionadas con el trasplante incluyeron hipertensión arterial (n = 3), diabetes mellitus tipo 2 (n = 2), así como en-

**Cuadro 1.** Datos demográficos de los pacientes postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tratados con lenalidomida

Característica	Valor
Edad al diagnóstico	50.2 $\pm$ 6.6 años
Edad al trasplante	51 $\pm$ 6 años
<b>Sexo (%)</b>	
Masculino	70%
Femenino	30%
<b>Tipo de mieloma múltiple (%)</b>	
IgG	60
IgA	30
Kappa	70
Lambda	10
<b>Estadio ISS al diagnóstico (%)</b>	
I	10
II	10
III	80
<b>Número de líneas de tratamiento pre-trasplante (%)</b>	
1	60
2	40
<b>Esquema de tratamiento de primera línea (%)</b>	
CyBorD	50
TDZ	40
MPT	10

CyBorD: ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona; MPT: melfalán + prednisona + talidomida; TDZ: talidomida + dexametasona + ácido zoledrónico.

fermedad hemorroidal (n = 1) y trombosis de la vena subclavia (n = 1). Tres casos no tuvieron ningún tipo de comorbilidad.

El 90% de los pacientes fueron trasplantados con respuesta completa a la inducción y 10% con respuesta parcial. Todos los pacientes recibieron acondicionamiento con Mel200 previo al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, con recuperación hematológica en promedio en el día +10.8 (9-12). Posteriormente se inició tratamiento de mantenimiento con lenalidomida 10 mg/día, al día +100, por al menos 12 meses (12-24).

El tiempo promedio del diagnóstico al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas fue de 15.1 meses (7-28), con seguimiento postrasplante de 46.9 meses (24-70). Durante el estudio no se reportaron defunciones, por lo que la supervivencia global fue del 100%, mientras que la supervivencia libre de recaída bioquímica y clínica fue de 80 y 100% a los 24 meses y de 66 y 68% a los 60 meses, respectivamente (**Figura 1**). Los tres pacientes

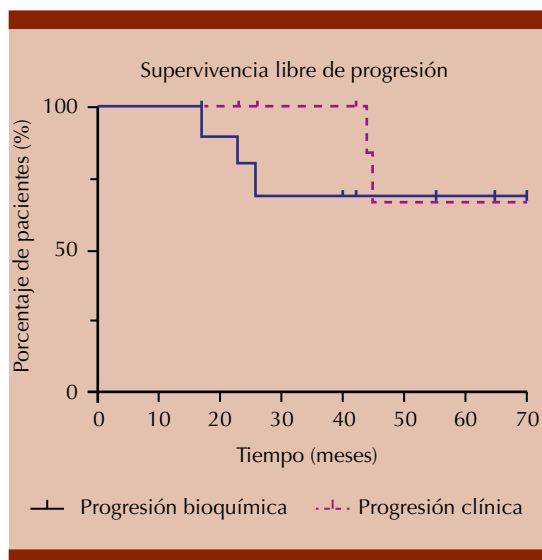
que tuvieron recaída bioquímica recibieron terapia de consolidación intensificada con ciclofosfamida mensual 500 mg/m<sup>2</sup>; a pesar de lo anterior, dos pacientes, entre ellos el que fue trasplantado con respuesta parcial, tuvieron recaída clínica franca.

Se registraron eventos adversos relacionados con la administración de lenalidomida en la mitad de los pacientes: neuropatía periférica en un caso y neutropenia en tres, un paciente tuvo anemia y neutropenia. Todos los eventos adversos se clasificaron como grado I (**Cuadro 2**).

**DISCUSIÓN**

Diversos estudios han demostrado que el mantenimiento con lenalidomida 10 mg/día postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas prolonga la respuesta y mejora la tasa de supervivencia libre de enfermedad cuando se compara con placebo.<sup>17-21</sup> Con base en estos resultados, la administración de lenalidomida es hoy día el tratamiento estándar postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple. Las diferencias étnicas pueden modificar la respuesta al tratamiento<sup>29</sup> y, a nuestro conocimiento, no se ha reportado su efecto en pacientes mexicanos.

Este estudio se diseñó para valorar si los resultados favorables de la terapia de mantenimiento



**Figura 1.** Supervivencia libre de progresión bioquímica y clínica.

**Cuadro 2.** Eventos adversos relacionados con la administración de lenalidomida

Evento adverso	Número de casos (%)
<b>Hematológico</b>	
Neutropenia	4 (40)
Anemia	1 (10)
<b>No hematológico</b>	
Neuropatía periférica	1 (10)

con lenalidomida podían replicarse en pacientes mexicanos. Los recursos limitados de nuestra institución permitieron ofrecer la terapia postrasplante con lenalidomida solamente a pacientes menores de 65 años que se consideraron con riesgo de recaída muy alto.

Los 10 casos que cumplieron el seguimiento mínimo de tratamiento de 12 meses con lenalidomida tuvieron una tasa libre de progresión bioquímica y clínica a 24 meses de 80 y 100%; así como de 66.6 y 68.5% a cinco años, respectivamente. Estos datos son equiparables a lo reportado en la bibliografía, aproximándose a los resultados de la cohorte del Intergroupe Francophone du Myélome, quienes obtuvieron supervivencia libre de progresión (PFS) de 43% a 48 meses.<sup>16</sup> De forma similar, en el estudio Myeloma XI de Estados Unidos se reportó supervivencia libre de progresión (PFS) de 50% a 39 meses.<sup>19</sup> Por último, el estudio del grupo japonés reportó supervivencia libre de progresión a 38 meses de 87.5%.<sup>22</sup>

El perfil de seguridad fue aceptable, con únicamente eventos adversos grado I en 50% de los pacientes. De éstos, la toxicidad hematológica fue la más frecuente, que ocurrió en 40% de los casos. Esto sugiere que la lenalidomida podría tener un perfil de seguridad favorable en pacientes mexicanos, con baja tasa de eventos adversos graves.

Entre las limitantes del estudio se incluyen su carácter observacional y no aleatorio, así como la reducida población estudiada. Por lo anterior, la generalización de estos datos debe realizarse de forma cautelosa. Aún así, los resultados obtenidos favorecen la eficacia y seguridad del mantenimiento con lenalidomida en pacientes mexicanos con mieloma múltiple, en quienes observamos tasas de respuesta similares a lo reportado en América Latina e internacionalmente. Esto representa un avance

en comparación con el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas sin terapia de mantenimiento.<sup>30-33</sup>

Mediante este tipo de estudios puede explorarse el efecto que los factores étnicos representan en la terapia de mantenimiento postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con inmonomoduladores de segunda generación en nuestro país, así como su efecto en el manejo de los pacientes con mieloma múltiple.

## CONCLUSIÓN

Los resultados favorecen la eficacia y seguridad del mantenimiento con lenalidomida postrasplante en pacientes mexicanos con mieloma múltiple, logrando tasas de respuesta similares a lo reportado internacionalmente.

## REFERENCIAS

1. Anderson KC. The 39th David A. Karnofsky Lecture: bench-to-bedside translation of targeted therapies in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2012; 30(4): 445-452. doi: 10.1200/JCO.2011.37.8919
2. Anderson KC. Progress and paradigms in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2016; 22(22): 5419-5427. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0625
3. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology* 2017; Dec 8: 508-17. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.508
4. Ron-Magaña AL, Fernández-Vargas OE, Barrera-Chairez E, et al. BEAM-modified conditioning therapy with cisplatin+dexamethasone instead of carmustine prior to autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Ann Transplant* 2019; 24: 584-87. doi: 10.12659/AOT.918259
5. Bazarbachi AH, Al-Hamed R, Malard F, et al. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Leukemia* 2019; 33: 2343-57. doi: 10.1038/s41375-019-0561-2
6. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014; 28(5): 1122-1128. doi: 10.1038/leu.2013.313
7. Cavo M, Hájek R, Pantani L, et al. Autologous stem cell transplantation *versus* bortezomib-melphalan-prednisone for newly diagnosed multiple myeloma: second interim

- analysis of the phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood* 2017; 130(suppl 1): 397. [https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl\\_1.397.397](https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.397.397)
8. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348(19): 1875-1883. doi: 10.1056/NEJMoa022340
  9. Gambella M, Omedé P, Spada S, et al. Minimal residual disease by flow cytometry and allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with myeloma receiving lenalidomide maintenance: A pooled analysis. *Cancer* 2019; 125(5): 750-760. doi: 10.1002/cncr.31854
  10. Munshi NC, Anderson KC. Minimal residual disease in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013; 31(20): 2523-2526. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2124
  11. Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Update on the role of lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2018; 9(7): 175-190. doi: 10.1177/2040620718775629
  12. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica* 2018; 103(2): 197-211. doi: 10.3324/haematol.2017.174573
  13. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996; 335(2): 91-97. doi: 10.1056/NEJM199607113350204
  14. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017; 376(14): 1311-1320. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750
  15. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(16): 1617-1629. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00389-7
  16. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371(10): 895-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1402888
  17. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1770-1781. DOI: 10.1056/NEJMoa1114083
  18. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1782-1791. DOI: 10.1056/NEJMoa1114138
  19. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(1): 57-73. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9
  20. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35(29): 3279-3289. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679
  21. Jagannath S, Abonour R, Durie BGM, et al. Impact of post-ASCT maintenance therapy on outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma in Connect MM. *Blood Adv* 2018; 2(13): 1608-1615. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017186
  22. Takamatsu H, Munemoto S, Murata R et al. Post-transplantation consolidation and maintenance therapy with lenalidomide for Japanese patients with multiple myeloma. *Anticancer Research* 2013; 33: 5681-86.
  23. O'Donnell PH, Dolan ME. Cancer pharmacoethnicity: ethnic differences in susceptibility to the effects of chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15(15): 4806-4814. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0344
  24. Phan VH, Tan C, Rittau A, Xu H, McLachlan AJ, Clarke SJ. An update on ethnic differences in drug metabolism and toxicity from anti-cancer drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7(11): 1395-1410. doi: 10.1517/17425255.2011.624513
  25. Ramamoorthy A, Pacanowski MA, Bull J, Zhang L. Racial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97(3): 263-273. doi: 10.1002/cpt.61
  26. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467-1473. doi: 10.1038/sj.leu.2404284
  27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, & National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. May 28, 2009. [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
  28. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17: e328-46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)
  29. Yasuda SU, Zhang L, Huang SM. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84(3): 417-423. doi: 10.1038/clpt.2008.141
  30. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(7): 867-874. doi: 10.4065/79.7.867
  31. Al-Ani F, Louzada M. Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review. *Eur J Haematol* 2017; 99: 479-88. doi: 10.1111/ejh.12961

32. Gertz MA, Kumar S, Lacy MQ et al. Stem cell transplantation in multiple myeloma: impact of response failure with thalidomide or lenalidomide induction. *Blood* 2010; 115(12): 2348-53. doi: 10.1182/blood-2009-07-235531
33. Tietsche de Moraes-Hungria V, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. *Br J Haematol* 2020; 188: 383-93. doi: 10.1111/bjh.16124



## Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en adolescentes y adultos con hemofilia atendidos en una unidad de rehabilitación

### Assessment of the quality of life related to health in adolescents and adults with hemophilia attended in a rehabilitation unit.

Erika Gabriela Espinosa-Maldonado, Rubén Torres-González, Aideé Gibraltar-Conde

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La hemofilia es un trastorno de la coagulación hereditario ligado al cromosoma X, causado por la deficiencia o disfunción del factor VIII en la hemofilia tipo A y del factor IX en la hemofilia tipo B. La calidad de vida relacionada con la salud se enfoca en la evaluación por parte del individuo de las limitaciones que, en diferentes áreas han determinado el desarrollo de una enfermedad o accidente.

**OBJETIVO:** Determinar la calidad de vida relacionada con la salud en adolescentes y adultos con hemofilia atendidos en una unidad de rehabilitación.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio transversal, descriptivo y observacional efectuado en adolescentes y adultos con hemofilia que acudieron a la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de marzo a junio de 2019. Se aplicó el cuestionario SF-12 y se recogieron datos clínicos y sociodemográficos.

**RESULTADOS:** Participaron 41 hombres con promedio de edad de 37 años con intervalo de 14 a 68 años. Los puntajes del cuestionario SF-12 arrojaron que estos pacientes tenían calidad de vida relacionada con la salud promedio, buena en su componente mental y mala en el físico.

**CONCLUSIONES:** La calidad de vida relacionada con la salud en los participantes de este estudio se categorizó en forma global como promedio.

**PALABRAS CLAVE:** Hemofilia; calidad de vida relacionada con la salud.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Hemophilia is a hereditary coagulation disorder linked to the X chromosome, caused by the deficiency or dysfunction of factor VIII in hemophilia type A and factor IX in hemophilia type B. Health-related quality of life focuses on the evaluation by the individual of the limitations that, in different areas, have determined the development of a disease and/or accident.

**OBJECTIVE:** To determine the health-related quality of life in adolescents and adults with hemophilia treated in a rehabilitation unit.

**MATERIAL AND METHOD:** A cross-sectional, descriptive and observational study in adolescents and adults with hemophilia who attended the North Physical Medicine and Rehabilitation Unit, Mexico City was done from March to June 2019. The SF-12 questionnaire was applied and clinical and sociodemographic data were collected.

**RESULTS:** Forty-one men participated with an average age of 37 years with a range of 14 to 68 years. The scores of the SF-12 questionnaire showed that these patients had a mean health-related quality of life, being good in their mental component and poor in the physical.

**CONCLUSIONS:** Health-related quality of life in the participants of this study was categorized globally as mean.

**KEYWORDS:** Hemophilia; Health-related quality of life.

Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Victorio de la Fuente Narváez, IMSS, Ciudad de México.

**Recibido:** 27 de febrero 2020

**Aceptado:** 1 de junio 2020

#### Correspondencia

Erika Gabriela Espinosa Maldonado  
erika\_1029@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Espinosa-Maldonado EG, Torres-González R, Gibraltar-Conde A. Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en adolescentes y adultos con hemofilia atendidos en una unidad de rehabilitación. Hematol Méx. 2020; 21 (3): 136-141.  
[http://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i3.3991](http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i3.3991)

## ANTECEDENTES

La hemofilia es un trastorno de la coagulación hereditario causado por la deficiencia o disfunción del factor VIII en el caso de la hemofilia tipo A y del factor IX en el caso de la hemofilia tipo B con patrón de herencia ligado al cromosoma X; se distingue por tendencia hemorrágica proporcional al grado de deficiencia del factor hemostático.<sup>1,2</sup> La calidad de vida relacionada con la salud se enfoca en la evaluación por parte del individuo de las limitaciones que, en diferentes áreas biológicas, psicológicas y sociales, han determinado el desarrollo de una enfermedad o accidente; puede verse como la representación subjetiva del estado de salud.<sup>3-5</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar la calidad de vida relacionada con la salud en adolescentes y adultos con hemofilia atendidos en una unidad de rehabilitación.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, descriptivo y observacional en adolescentes y adultos con hemofilia que acudieron a la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de marzo a junio de 2019, con registro ante el Comité de Ética e Investigación CONBIOÉTICA 09-CEI-001-20180122 y ante el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3401: R-2011-3401-43, enmienda FE 2018-3401-04. Se identificó a los pacientes con diagnóstico de hemofilia que acudieron a consulta externa de primera vez o subsecuente; se seleccionaron los mayores de 14 años que aceptaron participar en el estudio, previa firma de consentimiento informado; se excluyeron los pacientes con déficit cognitivo. Posteriormente se procedió a la recopilación de datos clínicos y sociodemográficos, así como a la aplicación del cuestionario SF-12v2 como instrumento para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud, que otorga

puntajes de 0 a 100. Se realizó la captura de la información en una base de datos electrónica para su análisis, así como la categorización de la calidad de vida relacionada con la salud, considerándose buena > 55 puntos, promedio 45-55 puntos y mala < 45 puntos. Para la creación de la base de datos se utilizó el programa Excel 2016 y para el análisis de los datos obtenidos se utilizó el paquete *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) versión 22. Se realizó estadística descriptiva de las variables de estudio mediante frecuencias absolutas y relativas y se utilizaron pruebas específicas ANOVA de un factor y  $\chi^2$  de Pearson para determinar la existencia de asociaciones estadísticamente significativas.

## RESULTADOS

Participaron 41 hombres con promedio de edad de 37 años y límites de 14 a 68 años. Las características sociodemográficas predominantes fueron: adultos maduros (46.3%), escolaridad media (41.5%), estado civil soltero (63.4%) y empleados (53.7%). **Cuadro 1**

**Cuadro 1.** Distribución de las características sociodemográficas (n = 41)

Característica	Indicadores	Núm. (%)
Edad	Adolescente	6 (14.6)
	Adulto joven	13 (31.7)
	Adulto maduro	19 (46.3)
	Adulto mayor	3 (7.3)
Escolaridad	Básica	16 (39)
	Media	17 (41.5)
	Superior	8 (19.5)
Estado civil	Soltero	26 (63.4)
	Casado/unión libre	15 (36.6)
Ocupación	Empleado	22 (53.7)
	Desempleado	9 (22)
	Estudiante	10 (24.4)

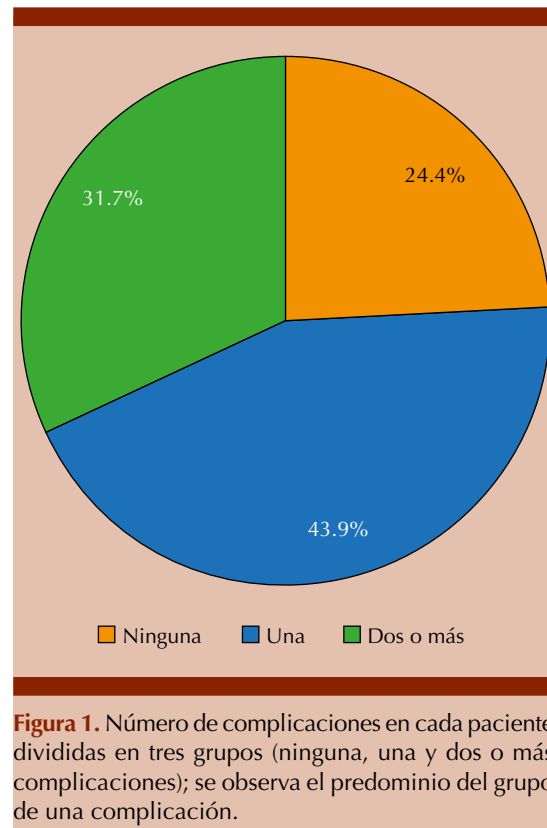
Entre las características clínicas asociadas con la enfermedad se encontró: tipo de hemofilia A (73.2%), grave (68.3%), tratamiento actual a demanda (56.1%), tratamiento previo con derivados de sangre humana (68.3%), sin inhibidores (87.7%), complicaciones (75.6%, la más frecuente fue la artropatía hemofílica), comorbilidades (56.1%, la más frecuente fue el sobrepeso). **Cuadro 2 y Figuras 1 a 4**

Con respecto a las características asociadas con rehabilitación se encontró: sin programa de terapia física en el último año (51.2%), no realizaron actividad física o deportiva en el último mes (63.4%) y no requerían uso de auxiliar de la marcha (63.4%). **Cuadro 3**

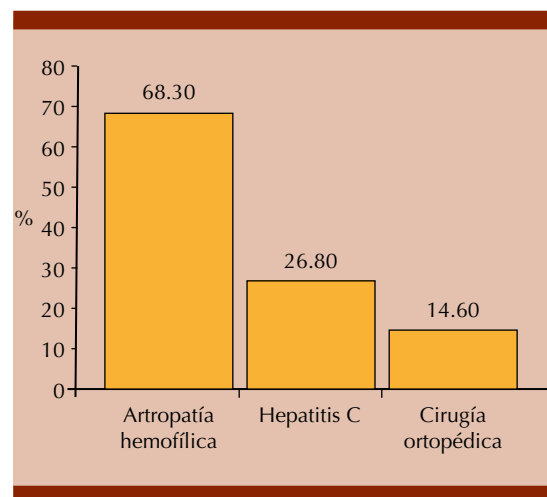
Los puntajes del cuestionario SF-12 arrojaron que, en general, estos pacientes tenían una calidad de vida relacionada con la salud promedio (58.5%), fue buena en su componente mental (56%) y mala en el físico (78%). **Cuadro 4 y Figura 5**

**Cuadro 2.** Distribución de las características clínicas de la enfermedad (n = 41)

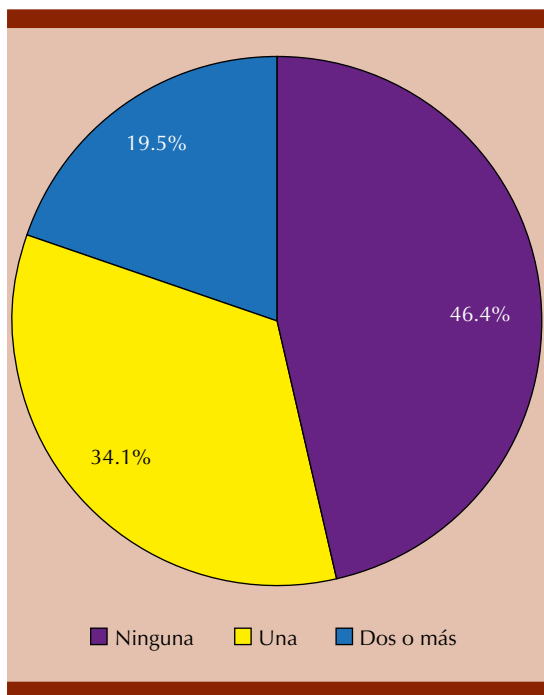
Característica	Indicadores	Núm. (%)
Tipo de hemofilia	A	30 (73.2)
	B	11 (26.8)
Grado de severidad	Leve	6 (14.6)
	Moderada	7 (17.1)
	Grave	28 (68.3)
Tratamiento actual	Profilaxis	18 (43.9)
	A demanda	23 (56.1)
Tratamiento previo	Sí	28 (68.3)
	No	13 (31.7)
Presencia de inhibidores	Sí	5 (12.2)
	No	36 (87.8)
Complicaciones	Sí	31 (75.6)
	No	10 (24.4)
Comorbilidades	Sí	23 (56.1)
	No	18 (43.9)



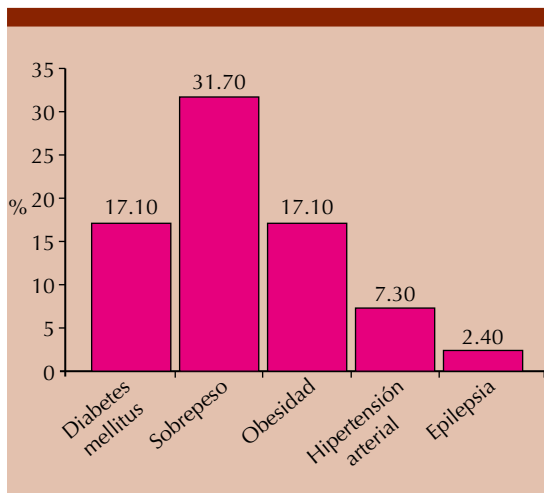
**Figura 1.** Número de complicaciones en cada paciente divididas en tres grupos (ninguna, una y dos o más complicaciones); se observa el predominio del grupo de una complicación.



**Figura 2.** Porcentajes correspondientes a las tres principales complicaciones; la artropatía hemofílica fue, por mucho, la más frecuente.



**Figura 3.** Proporción del número de comorbilidades presentes en cada paciente, divididas en tres grupos (ninguna, una y dos o más comorbilidades); se observa que predominó la ausencia de comorbilidades.



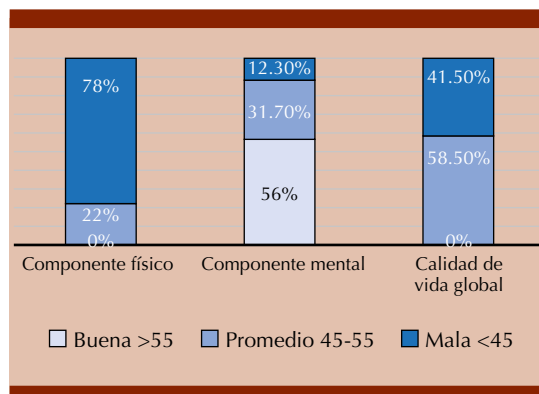
**Figura 4.** Porcentajes correspondientes a las comorbilidades reportadas; el sobrepeso fue la más frecuente, seguido por la obesidad y la diabetes mellitus.

**Cuadro 3.** Distribución de las características asociadas con rehabilitación (n = 41)

Característica	Indicadores	Núm. (%)
Terapia física	Domiciliaria	7 (17.1)
	Institucional	13 (31.7)
	Ninguna	21 (51.2)
Actividad física o deportiva	Sí	15 (36.6)
	No	26 (63.4)
Uso de auxiliares de la marcha	Sí	15 (36.6)
	No	26 (63.4)

**Cuadro 4.** Puntajes promedio por concepto y calidad de vida (n = 41)

Concepto	Media	Desviación estándar	Calidad de vida
Función física	58.54	32.89	Buena
Rol físico	12.20	10.27	Mala
Dolor corporal	63.41	29.10	Buena
Salud general	51.22	20.12	Promedio
Vitalidad	87.20	23.13	Buena
Función social	87.20	21.01	Buena
Rol emocional	20.73	8.20	Mala
Salud mental	93.60	17.03	Buena



**Figura 5.** Resultados de la evaluación de calidad de vida relacionada con la salud a través del cuestionario SF-12, donde el componente físico resultó predominantemente malo, el componente mental se mantuvo bueno en poco más de la mitad de pacientes, resultando así en forma global que 58.5% tuvo calidad de vida promedio.

Se encontró asociación significativa entre los niveles de calidad de vida relacionada con la salud del componente físico y el antecedente de tratamiento previo con derivados de sangre humana, existencia de complicaciones, práctica de terapia física y de actividad física o deportiva, así como el uso de algún tipo de auxiliar de la marcha; el componente mental se asoció con el tipo de tratamiento actual y la existencia de comorbilidades; el tipo de hemofilia, la existencia de inhibidores, el nivel de estudios y el estado civil no demostraron asociaciones estadísticamente significativas.

## DISCUSIÓN

La hemofilia es una enfermedad con baja frecuencia en todo el mundo; sin embargo, conlleva múltiples repercusiones en todas las esferas de la vida del paciente por tratarse de una enfermedad genética, degenerativa, actualmente incurable y con altos costos respecto a su tratamiento. Este estudio demostró marcada afectación de los niveles de calidad de vida relacionada con la salud en adolescentes y adultos en su componente físico, que puede tener su origen en la edad pediátrica. Osorio y colaboradores,<sup>6</sup> en un estudio de una población pediátrica, encontraron que solo la mitad recibe el tratamiento recomendado por las instituciones de salud y menos de la mitad practica actividad física regular. Si bien la esperanza de vida ha ido en aumento, las comorbilidades y las complicaciones de la enfermedad también, como ocurrió en nuestro estudio, en el que más de la mitad de los pacientes tenían al menos una comorbilidad y al menos una complicación; el sobrepeso y la artropatía hemofílica, respectivamente, fueron las condiciones predominantes, mismo resultado que el obtenido por Fuenmayor y su grupo,<sup>7</sup> lo que se asoció con peores niveles de calidad de vida relacionada con la salud. El grado de severidad de la hemofilia es otra condición importante, pues al igual que lo reportado por

autores como Miners y colaboradores,<sup>5</sup> y Poon y su grupo,<sup>8</sup> en este estudio existió asociación de la hemofilia grave con bajos niveles de calidad de vida relacionada con la salud, por lo que coincidimos en la necesidad de establecer tratamientos con profilaxis primaria con el fin de prevenir deterioro físico, como sucede en el estudio de Lindvall y colaboradores,<sup>9</sup> donde el componente físico resultó marcadamente afectado en los que iniciaron su tratamiento profiláctico de manera tardía. Asimismo, la terapia física y la práctica de actividad física regular tienen un papel importante pues en nuestro estudio menos de 50% lo realizaban, mientras que en la población de Fuenmayor y su grupo<sup>7</sup> lo realizaba más de 80%, con niveles de calidad de vida relacionada con la salud similares a los de la población general. Por lo anterior, destacamos la necesidad de un manejo integral temprano que permita reducir las complicaciones asociadas con la hemofilia en las distintas etapas de la vida, así como reforzar la actitud positiva que según Carruyo y su grupo<sup>10</sup> suelen tener estos pacientes ante su enfermedad, manteniendo los buenos niveles de calidad de vida relacionada con la salud en el componente mental, que nosotros logramos demostrar.

## CONCLUSIONES

La calidad de vida relacionada con la salud en los adolescentes y adultos que participaron en este estudio se categorizó en forma global como promedio. Se resalta la necesidad del reforzamiento de tratamientos profilácticos a temprana edad, la inclusión en programas de rehabilitación permanentes, el control de peso y la prevención de enfermedades crónico-degenerativas que promuevan la mejoría en los niveles globales de calidad de vida relacionada con la salud.

## REFERENCIAS

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications.

- Lancet 2016; 388(10040): 187-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01123-X)
2. Amador-Medina FL, Vargas-Ruiz G.. Hemofilia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2013; 51(6): 638-43.
  3. Vinaccia-Alpi S, Quiceno JM. Calidad de vida relacionada con la salud y enfermedad crónica: estudios colombianos. Psychol Av la Discip 2012; 6(1): 123-36.
  4. Velarde-Jurado E, Avila-Figueroa C. Evaluación de la calidad de vida. Rev Salud Pública México 2002; 44(4): 349-61.
  5. Miners A, Sabin C, Tolley K, Jenkinson C, Kind P, Lee C. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. Haemophilia 1999; 5: 378-85. doi: 10.1046/j.1365-2516.1999.00347.x
  6. Osorio-Guzmán M, Olvera-González S, Bazán-Riverón GE, Gaitán-Fitch RC. Calidad de vida percibida por pacientes pediátricos con hemofilia y sus padres. Psicol y Salud 2016; 26(1): 15-23.
  7. Fuenmayor-Castaño A, Jaramillo-Restrepo M, Salinas-Durán F. Calidad de vida en una población con hemofilia: Estudio de corte transversal en un centro de tratamiento de hemofilia. Rev Colomb Reumatol 2017; 24(1): 18-24. DOI: 10.1016/j.rcreu.2016.10.006
  8. Poon J, Zhou Z, Doctor J, Wu J, Ullman M, Ross C, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). Haemophilia 2012; 18(5): 699-707. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02791.x
  9. Lindvall K, Von Mackensen S, Berntorp E. Quality of life in adult patients with haemophilia - a single centre experience from Sweden. Haemophilia 2012; 18(4): 527-31. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02765.x
  10. Carruyo-Vizcaíno C, Vizcaíno G, Carrizo E, Arteaga-Vizcaíno M, Sarmiento S, Viscaíno-Carruyo J. Actitud de los individuos adultos con hemofilia hacia su enfermedad. Invest Clin 2004; 45(3).

## Impact of the Mexican universal healthcare *Seguro Popular* on hematopoietic stem cell transplantation: Experience of a national health institute.

### Efecto del Seguro Popular en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: experiencia de un instituto nacional de salud

Mónica M Rivera-Franco, Eucario León-Rodríguez

#### Abstract

**BACKGROUND:** In 2004, a Universal Healthcare System was established in Mexico in order to protect most patients from catastrophic expenditures. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been covered since 2015 at our center, a national health institute.

**OBJECTIVE:** To analyze the impact of the *Seguro Popular* in HSCT in adults at one of the referral centers of this system.

**PATIENTS AND METHOD:** A retrospective analysis of patients undergoing HSCT with and without financing by the *Seguro Popular* at a national institute of health in Mexico City performed from January 2011 to December 2018.

**RESULTS:** There were included 194 patients. The mean number of HSCT performed annually before and after *Seguro Popular* was similar. No differences were observed in non-relapse mortality. The 2-year disease-free survival and overall survival were similar before and after *Seguro Popular* for both, autologous and allogeneic/haploidentical HSCT.

**CONCLUSIONS:** Although *Seguro Popular* has eliminated some important expenses generated mainly by the in-patient procedure, it still has deficiencies that should be solved in order to achieve an optimal universal healthcare coverage in Mexico. Further studies should be performed focusing on other expenses and more importantly, the other two affiliated centers to the *Seguro Popular* should publish their results for further comparisons.

**KEYWORDS:** Hematopoietic stem cell transplantation; Mexico; Universal healthcare.

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El 50% de los mexicanos vive en pobreza, por lo que la seguridad social es limitada. Sin embargo, a partir de 2004 se estableció un sistema universal de salud para proteger a los pacientes de gastos catastróficos. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas comenzó a ser subsidiado 11 años después en nuestro centro.

**OBJETIVO:** Analizar el efecto del Seguro Popular en pacientes adultos a quienes se les efectuó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en uno de los tres centros de referencia de este programa.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Análisis retrospectivo de pacientes a los que se les hizo trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con y sin el Seguro Popular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, efectuado de enero de 2011 a diciembre de 2018.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 194 pacientes. El promedio de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas realizados por año antes y después del Seguro Popular fue similar. No se encontraron diferencias en mortalidad asociada con el trasplante. Asimismo, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a dos años

Hematology and Oncology Department, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City.

**Received:** February 27<sup>th</sup>, 2020

**Accepted:** March 27<sup>th</sup>, 2020

#### Correspondence

Eucario León Rodríguez  
eucarios@hotmail.com

#### This article must be quoted

Rivera-Franco MM, León-Rodríguez E. Impact of the Mexican universal healthcare *Seguro Popular* on hematopoietic stem cell transplantation: Experience of a national health institute. Hematol Mex. 2020; 21 (3): 142-149. [http://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i3.3995](http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i3.3995)



fueron similares entre ambos grupos, tanto en TCPH autólogos como alogénicos/haploidénticos.

**CONCLUSIONES:** Aunque el Seguro Popular ha eliminado gastos importantes para los pacientes, sobre todo durante la hospitalización, aun tiene deficiencias que deben ser resueltas para alcanzar una cobertura óptima y se requieren más estudios para hacer comparaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; México; Cobertura universal.

## INTRODUCTION

In Mexico, 55.6 million people, accounting approximately 44% of the total population lives in poverty;<sup>1</sup> therefore, as a consequence, health care coverage is scarce. In 2004, the Social Protection System in Health Project, which started as a reform to the General Health Law in 2003, led to the creation of the Social Protection in Health System, making universal health coverage mandatory in Mexico, aiming to promote a reduction in the catastrophic health spending of patients and families and to create an equitable and accessible medical healthcare.<sup>2,3</sup> This Universal Healthcare Program supported the expansion of the Catastrophic Expenses Protection Fund (FPGC, by its acronym in Spanish) as part of the *Seguro Popular* (SP). At the beginning, acute lymphoblastic leukemia in children and breast and cervical cancers in adults were exclusively included as part of the oncological specialized diseases within the FPGC. Two years later (2006), all childhood malignancies were covered, along with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in this age group; however, it was not until 2011, when HSCT in adults was included. In this setting, prior 2011, nationwide, undergoing a HSCT was more complicated for Mexican adult patients due to

paucity of coverage as social security systems are usually limited to a proportion of the retired population and Mexicans with formal employment or private insurances.<sup>4,5</sup> Nonetheless, as previously published by our group,<sup>6</sup> HSCT is a relatively inexpensive procedure in Mexico compared to other developing countries, and therefore, it might seem to be potentially attainable for most Mexican adult patients, as expenses to bear the cost of hospitalization (20% to 60% of the total HSCT cost),<sup>6</sup> including some medications and in-patient studies (laboratory, imaging), or supportive therapy such as transfusions, rarely remained a barrier at our center. Accordingly, prior the approval of the financial subsidy from the SP for HSCT (affiliation in 2011 for breast cancer) at our center in Mexico City, a National Institute of the Mexican Ministry of Health, HSCT were performed as a result of the partial institutional subsidy and the establishment of a non-governmental organization (NGO) in 2002.<sup>7</sup> The institutional subsidy for in-patient hospitalization and some associated expenses as well as further outpatient consultations was categorized by an assigned socioeconomic classification after an interview with the Department of Social Work, making these services low or competitive according to patients' incomes; and the NGO *Unidos, Asociación Pro Trasplante de Médula*

Ósea Francisco Casares Cortina, A.C., subsidized chemotherapy, immunosuppression, and other medications required for the procedure.<sup>7</sup>

However, currently, with the affiliation to the *Seguro Popular*, the cost of HSCT including the in-patient procedure, along with the required services and medications, does not represent an expense for the patient. More importantly, to date, there is scarcity of statistics reporting the outcomes of HSCT after the establishment of the *Seguro Popular*, thus, the objective of this study was to analyze the impact of the Mexican Universal Healthcare *Seguro Popular* (SP) in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in adult patients at one of the referral centers.

## PATIENTS AND METHOD

### Patients

A retrospective analysis of adult patients undergoing HSCT four years before (January 2011-December 2014) the affiliation to the SP and after this affiliation (January 2015-December 2018) at a national institute of health in Mexico City. All institutional patients without any health care coverage were candidates to affiliate to the SP. Patients undergoing HSCT without subsidy from the SP after the affiliation in 2015, were excluded from the analysis ( $n = 17$ ). The data for this study derived from patients' information collected prospectively in the database of the HSCT Program, the Institutional electronic records, and the Institutional database of the SP.

### HSCT procedure

For autologous HSCT, hematopoietic stem cells (HSCs) were collected by peripheral blood apheresis and for most allogeneic (allo) transplantations by multiple aspirations of the iliac crests (bone marrow). All patients were admitted in rooms with high-efficiency particulate air

(HEPA) filters 1 day prior the beginning of the conditioning regimen. According to the underlying disease, most autologous HSCT patients were conditioned with BEAM (carmustine 300 mg/m<sup>2</sup>, IV, etoposide 800 mg/m<sup>2</sup>, IV, cytarabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, IV, melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>, IV), standard BUCY2 (busulfan 16 mg/kg, oral and cyclophosphamide 120 mg/kg, IV), MEL-200 (melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>, IV), or etoposide and carboplatin (1200 mg/m<sup>2</sup>, IV and 1500 mg/m<sup>2</sup>, IV). Most patients undergoing allogeneic HSCT received reduced BUCY2 (busulfan 12 mg/kg, oral and cyclophosphamide 80 mg/kg, IV), followed by standard BUCY2, and reduced intensity regimens (RIC) (fludarabine 120-180 mg/m<sup>2</sup>, IV and busulfan 16 mg/kg, oral). The conditioning regimen for aplastic anemia included cyclophosphamide (200 mg/kg, IV) with or without antithymocyte globulin (ATG) (60 mg/kg, IV). Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis, antimicrobial therapy (prophylactic and empiric), nutritional support, and transfusions were provided according to institutional and international guidelines.

### Outpatient follow-up

When platelet and neutrophil engraftment was observed and in the absence of infections or complications, patients were discharged. For allogeneic HSCT follow-up, patients underwent weekly outpatient consultations during four months. Labs taken during every visit included: complete blood count (CBC), CMV antigenemia, cyclosporine levels, comprehensive metabolic panel (CMP), and magnesium. Chimerism was performed once monthly for 6 months. Medications included trimethoprim-sulfamethoxazole, acyclovir, cyclosporine A, omeprazole, and magnesium. For autologous outpatient follow-up, visits took place twice a month during the first four months. Requested labs included CBC and liver panel; no medications were prescribed for these patients.

### Definitions and endpoints

Non-relapse mortality (NRM) was defined as death related to the conditioning regimen, infections during aplasia or under immunosuppressive treatment, or associated with the development of GVHD, without relapse or progression and excluding causes due to underlying disease. Disease-free survival (DFS) was established as the length of time from transplantation until relapse or progression of the underlying disease. Overall survival (OS) was defined as time from transplantation until death from any cause.

### Statistical analysis

Categorical variables were described by frequencies and percentiles. Continuous variables were described by the median and interquartile range using the frequency analysis. Patients were dichotomized before and after the affiliation to the SP and number of HSCT, GVHD, NRM, DFS, and OS were compared between the two groups. The DFS and OS were calculated using the Kaplan Meier estimator. Cumulative incidence estimates were calculated for other endpoints (NRM, relapse, GVHD) to account for competing risks. SPSS v.21 (IBM, Chicago, IL) was used.

## RESULTS

### HSCT before SP (2011-2014)

Ninety-seven HSCT were performed from January 2011 to December 2014, with a mean of 24 HSCT annually. Most were autologous ( $n = 55$ , 57%) and the remaining 42 were allogeneic (45%). Most patients were males ( $n = 53$ , 55%). The median age was 36 years (range, 18-62) for the entire group. The most frequent underlying diseases were lymphomas ( $n = 26$ , 47%) and acute leukemias ( $n = 14$ , 33%) for autologous and allogeneic HSCT, respectively. Overall characteristics are described in **Table 1**.

### HSCT after SP (2015-2018)

The number of HSCT performed from January 2015 to December 2018 were 97, and consequently a mean of 24 HSCT per year. Sixty-two percent ( $n = 60$ ) were autologous, 23% ( $n = 22$ ) were allogeneic, and 15% ( $n = 15$ ) were haplo-identical. Male was the most frequent gender in all the group ( $n = 51$ , 53%). The median age for all the group was 35 years (range, 19-64). For autologous and allogeneic/haploidentical HSCT the most frequent underlying diseases were multiple myeloma ( $n = 22$ , 37%) and acute leukemias ( $n = 26$ , 70%), respectively. Overall characteristics are described in **Table 1**.

### Outcomes before and after SP

**Table 2** shows the overall results before and after SP by type of HSCT. The mean number of HSCT performed annually before and after SP was similar: 14 and 15 autologous HSCT and 10 and 9 allogeneic HSCT, respectively. Accounting allogeneic and haploidentical HSCT, acute and chronic GVHD were higher in patients undergoing the procedure before SP; however, no statistically significant differences were observed, 45% vs 23% ( $p = 0.06$ ) and 50% vs 38% ( $p = 0.5$ ), respectively. No differences were observed in non-relapse mortality. The 30-days, 100-days, and 1-year NRM in autologous HSCT was 0% vs 2% ( $p = 0.5$ ), before and after SP, respectively. Thirty-day, 100-day, and 1-year NRM in allogeneic/haploidentical HSCT was slightly higher after SP compared to before SP; however, no statistically significant differences were observed: 3% vs 0% ( $p = 0.4$ ), 15% vs 6% ( $p = 0.3$ ), and 21% vs 19% ( $p = 0.3$ ), respectively. The 2-year DFS was similar before and after SP for both, autologous and allogeneic/haploidentical HSCT, 50% vs 56% ( $p = 0.2$ ) and 66% vs 48% ( $p = 0.9$ ), respectively. The 2-year OS in autologous HSCT before and after SP was 79% vs 91% ( $p = 0.02$ ), respectively, and it was 55%

**Table 1.** Patient demographics and clinical characteristics

Type of HSCT	Autologous		Allogeneic/haploidentical	
	Before SP n (%)	After SP n (%)	Before SP n (%)	After SP n (%)
<b>Total HSCT</b>	55	60	42	37
<b>Gender</b>				
Male	34 (62)	35 (58)	17 (40)	18 (49)
Female	21 (38)	25 (42)	25 (60)	19 (51)
Median age (range)	36 (16-64)	39 (20-64)	36 (18-63)	28 (19-57)
<b>Underlying disease</b>				
Aplastic anemia	-	-	3 (7)	7 (19)
Acute lymphoblastic leukemia	1 (1)	1 (2)	8 (19)	20 (54)
Acute myeloid leukemia	2 (4)	6 (10)	6 (14)	6 (16)
Lymphomas	26 (47)	20 (33)	4 (10)	1 (3)
Myelodysplastic syndrome	-	-	7 (17)	-
Multiple myeloma	13 (24)	22 (37)	-	-
Others	13 (24)	11 (18)	14 (33)	3 (8)
<b>HSC source</b>				
Bone marrow	1 (2)	-	22 (52)	31 (84)
Peripheral blood stem cells	54 (98)	60 (100)	20 (48)	6 (16)
<b>Conditioning regimen</b>				
Myeloablative	55 (100)	48 (80)	7 (17)	-
Reduced intensity	-	-	35 (83)	29 (78)
Non-myeloablative	-	12 (20)	-	8 (22)

SP: *Seguro Popular*.

vs 58% (p = 0.8) in allogeneic/haploidentical HSCT, respectively.

## DISCUSSION

The key financing elements within the establishment of the *Seguro Popular* were access to publicly-funded health insurance for all Mexican families and to provide a package of personal health services based on cost-effectiveness and burden of diseases. In this context, the federal and state governments finance the SP, however, some patients and their families also contribute with a small annual co-payment according to their financial status assigned during the af-

filiation process<sup>8</sup> and families classified in the first two income deciles are exempted from co-payments.<sup>9</sup>

To determine how the SP has affected the health of the registered population, the program carried out an in-depth evaluation collaborating with researchers from national and international universities.<sup>10-14</sup> These reports highlighted that registration to the SP increased the probability of Mexican families to visit a primary care center with an increase of up to 30% in the number of medical appointments. Further, the University of Chicago<sup>15</sup> carried out two analyses to estimate the effect of the SP on catastrophic out-of-pocket

**Table 2.** Outcomes before and after *Seguro Popular*

Outcomes	Autologous			Allogeneic/haploidentical		
	Before SP	After SP	p	Before SP	After SP	p
Mean number of HSCT (annually)	14	15	0.5	10	9	0.5
<b>GVHD</b>						
Acute	N/A	N/A	-	45%	23%	0.06
Chronic				50%	38%	0.5
<b>NRM</b>						
30 days	0%	2%	0.5	0%	3%	0.4
100 days	0%	2%	0.5	6%	15%	0.3
1 year	0%	2%	0.5	19%	21%	0.3
<b>Survival</b>						
2-year DFS	50%	56	0.2	66%	48%	0.9
2-year OS	79%	91%	0.02	58%	55%	0.8

DFS: disease-free survival; GVHD: graft-versus-host disease; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; N/A: not applicable; NRM: non-relapse mortality; OS: overall survival; SP: *Seguro Popular*.

health expenditures for rural and urban areas. The authors concluded that this program had reduced expenses in both, urban and rural areas, the latter depending on access to healthcare facilities. However, those were general estimations of the SP and to date, no evaluations have been performed to determine the impact in HSCT. Thus, this is the first study reporting the experience of a center performing this procedure in Mexico with funding from the SP. The first HSCT financed by the SP at our institution was performed in February 2015. Moreover, although there are approximately twelve public, well-established referral centers performing HSCT in adults in Mexico, half belonging to the Ministry of Health and therefore affiliated to the SP, currently, three centers including our institution (the National Cancer Institute in Mexico City and the University Hospital in Monterrey), have been actively performing HSCT in adults for at least 4 years.

Our results showed that the mean number of HSCT performed annually before and after SP were similar. More importantly, the 30-day, 100-

day, and 1-year NRM was similar in autologous HCST before and after SP. Despite a slightly higher NRM observed in allogeneic/haploidentical HSCT before SP, no statistically significant differences were observed. Accounting allogeneic and haploidentical HSCT, both, acute and chronic GVHD were similar before and after SP. Moreover, the 2-year DFS was similar and no statistically significant before and after SP in both autologous and allogeneic/haploidentical HSCT. The 2-year OS was similar in allogeneic/haploidentical HSCT, and although the 2-year OS was higher and statistically significant in autologous HSCT, this should be considered discretely as diagnoses differed, for instance the number of patients with multiple myeloma was higher after SP compared to before SP (22 vs 13, respectively). Overall, despite including a small number of patients in the preliminary analysis of our Institutional affiliation to the SP, practices have not changed since the restructuring of our HSCT Program in 1998, hence, results throughout the years have been similar. Moreover, we have previously published the experience of our HSCT Program,<sup>16</sup> indicating that

the outstanding outcomes we have obtained thus far were mostly a consequence of the availability of medications due to the creation of the NGO Unidos, which differs from the comparisons made in other malignancies, specifically breast cancer,<sup>17</sup> as SP has helped to establish efficient standardized mechanisms to treat those patients and has included monoclonal antibodies within its coverage.

Also, according to our previously published HSCT costs:<sup>6</sup> 12,155 USD and 18,260 USD, for autologous and allogeneic HSCT, respectively, although the SP has benefited Mexican patients undergoing this procedure by reducing these costs to basically zero, it still presents limitations that are important in developing countries. One of the main disadvantages is the restraint within the financial support within the patients' follow-up. As it is widely known, patients undergoing HSCT, especially allogeneic transplantation, require indefinite, frequent consultations in the outpatient setting after the procedure and immunosuppressive therapy; the SP has not included these expenses within the budget (three stages of healthcare: in-patient procedure, GVHD, hospitalization after HSCT), therefore, it is not compulsory for affiliated centers to provide these services and associated medications. Nonetheless, our Institution has made the effort to provide follow-up for up to 1 year (complimentary for the patients) to both, allogeneic and autologous patients affiliated to the SP along with most of the required medications and the NGO Unidos is still active. Moreover, the SP does not pay for potential patients' travel expenses associated with the procedure (i.e. meals, ground or air transportation, and lodging). Additionally, the exclusion of financial support for unrelated donors either from the Mexican Registry (DONORMO) or the International Registry (NMDP, National Marrow Donor Program), remains an important barrier for many patients without matched sibling

donors requiring an allogeneic HSCT. Another important limitation is that some employed citizens and their dependents, whom are usually affiliated to federal or regional institutions such as the Institute for Social Security and Services for State Workers (ISSSTE) or the Mexican Social Security Institute (IMSS) are banned to access the SP insurance to avoid service overlapping, however, medications for chemotherapy are not widely available even in the previously mentioned governmental institutions and frequently, waiting times are extremely long compared to other centers, for example, our Institution where patients undergo HSCT within a reasonable interval of time, avoiding relapse of the underlying disease or other potential pre-transplant complications.

In conclusion, the *Seguro Popular* has eliminated the patient expense for the hospitalization phase of the procedure which was partially subsidized by our institution with the option to cover the remaining cost by deferred payments, but in at least at our center, it has not improved outcomes. The number of HSCT performed annually have not increased either most likely due to the paucity of improvement and enlargement of infrastructure and health staff by the SP. More importantly, the SP still has deficiencies that must be solved in order to achieve an efficient universal healthcare coverage in Mexico. Further studies should be performed focusing on other expenses; for instance, travel and associated expenditures to potentially highlight that this cost, sometimes, still represents a burden to vulnerable patients undergoing HSCT and even a barrier for some of them, as the population in referral centers is heterogeneous and an important percentage resides in other states, and more importantly, the other centers affiliated to the SP should publish their results for further comparisons as our Institution is the only center that has had aid from a NGO throughout the years.



## REFERENCES

- Mexico-New Global Poverty Estimates. World Bank. [https://databank.worldbank.org/data/download/poverty/33EF03BB-9722-4AE2-ABC7-AA2972D68AFE/Archives-2019/Global\\_POVEQ\\_MEX.pdf](https://databank.worldbank.org/data/download/poverty/33EF03BB-9722-4AE2-ABC7-AA2972D68AFE/Archives-2019/Global_POVEQ_MEX.pdf) Accessed on June 6th, 2019.
- Knaul FM, Arreola-Ornelas H, Mendez O. Financial protection in health: Mexico, 1992 to 2004. *Salud Publica Mex* 2005; 47: 430-9.
- Frenk J, Gonzalez-Pier E, Gomez-Dantes O, Lezana MA, Knaul FM. Comprehensive reform to improve health system performance in Mexico. *Lancet* 2006; 368: 1524-34. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69564-0
- Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Bychkovsky BL, Debiasi M, Liedke PE, et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol* 2015; 16(14): 1405-38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00218-1
- Xu K, Evans DB, Carrin G, Aguilar-Rivera AM, Musgrove P, Evans T. Protecting households from catastrophic health spending. *Health Aff (Millwood)* 2007; 26: 972-83. doi: 10.1377/hlthaff.26.4.972
- Rivera Franco MM, Leon Rodriguez E, Castro Saldaña HL. Costs of hematopoietic stem cell transplantation in a developing country. *Int J Hematol* 2017; 106(4): 573-80. doi: 10.1007/s12185-017-2278-1
- Rivera Franco MM, Leon Rodriguez E. Importance of non-governmental organizations for the establishment of a successful hematopoietic stem cell transplantation program in a developing country. *J Glob Oncol* 2018; 4: 1-8. doi: 10.1200/JGO.17.00091
- Bleich SN, Cutler DM, Adams AS, Lozano R, Murray CJ. Impact of insurance and supply of health professionals on coverage of treatment for hypertension in Mexico: population based study. *BMJ: British Medical Journal* 2007; 335(7625): 875. doi: 10.1136/bmj.39350.617616.BE
- Knaul FM, Arreola-Ornelas H, Mendez-Carniado O, Bryson-Cahn C, Barofsky JT, Maguire R, et al. Evidence is good for your health system: policy reform to remedy catastrophic and impoverishing health spending in Mexico. *Lancet* 2006; 368: 1828-41. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69565-2
- SSA: Frequently Asked Questions about Seguro Popular. Secretaría de Salud (SSA), Gobierno de México. [http://data.salud.cdmx.gob.mx/portal/seguro\\_popular/index/preguntas.php](http://data.salud.cdmx.gob.mx/portal/seguro_popular/index/preguntas.php). Accessed 11 December 2017.
- King G, Gakidou E, Imai K, Lakin J, Moore RT, Nall C, et al. Public policy for the poor? A randomised assessment of the Mexican universal health insurance programme. *Lancet* 2009; 373: 1447-54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60239-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60239-7)
- Galárraga O, Sosa-Rubí SG, Salinas-Rodríguez A, Sesma-Vázquez S. Health insurance for the poor: impact on catastrophic and out-of-pocket health expenditures in Mexico. *Eur J Health Econ* 2010; 11(5): 437-47. doi: 10.1007/s10198-009-0180-3.
- Gakidou E, Lozano R, Gonzalez-Pier E, Abbott-Klafter J, Barofsky JT, Bryson-Cahn C, et al. Assessing the effect of the 2001-06 Mexican health reform: an interim report card. *Lancet* 2006; 368: 1920-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69568-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69568-8)
- Perez-Rico R, Sesma-Vazquez S, Puentes-Rosas E. Catastrophic health expenditures in Mexico: comparative study by social exclusion level. *Salud Publica Mex* 2005; 47(Suppl 1): S47-S53.
- Grogger J, Arnold T, León AS, Ome A. Heterogeneity in the effect of public health insurance on catastrophic out-of-pocket health expenditures: the case of Mexico. *Health Policy Plan* 2015; 30(5): 593-9. doi: 10.1093/heapol/czu037
- Leon Rodriguez E, Rivera Franco MM. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation at a limited-resource center in Mexico are comparable to those in developed countries. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(11): 1998-2003. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.07.010
- Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, Ramírez-Ugalde MT, et al. Clinical and epidemiological profile of breast cancer in Mexico: results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol* 2017; 3(6): 757-64. doi: 10.1200/JGO.2016.007377



## Crisis hemolítica secundaria a la infección por el virus del dengue en un paciente con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

### Acute hemolytic crisis in a patient with dengue virus infection and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.

Carlos A Andrade-Castellanos, José R Rodríguez-Quintero

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La asociación entre la infección por el virus del dengue y la deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa es infrecuente.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 18 años de edad que desarrolló crisis hemolítica durante la infección por el virus del dengue.

**CONCLUSIONES:** El manejo del dengue es solo sintomático con reposo, paracetamol, hidratación y atención de las complicaciones que sobrevengan. De igual forma, las crisis hemolíticas en pacientes con deficiencia de G6PD precisan solo manejo de soporte con hidratación y complementos de ácido fólico mientras dure la crisis.

**PALABRAS CLAVE:** Dengue; deficiencia de glucosafosfato deshidrogenasa; hemólisis.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and dengue virus infection is an uncommon clinical occurrence.

**CLINICAL CASE:** An 18-year-old male patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency that developed a severe episode of hemolytic anemia during a dengue infection.

**CONCLUSIONS:** Dengue management is only symptomatic with rest, acetaminophen, hydration, and care for complications that ensue. Similarly, hemolytic crises in G6PD-deficient patients require only supportive management with hydration and folic acid supplementation during the crisis.

**KEYWORDS:** Dengue; Glucosephosphate dehydrogenase deficiency; Hemolysis.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** 16 de octubre 2019

**Aceptado:** 29 de mayo 2020

#### Correspondencia

Carlos A Andrade Castellanos  
caandrade@hcg.gob.mx

#### Este artículo debe citarse como

Andrade-Castellanos CA, Rodríguez-Quintero JR. Crisis hemolítica secundaria a la infección por el virus del dengue en un paciente con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Hematol Méx. 2020; 21 (3): 150-152. [http://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i3.3591](http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i3.3591)

## ANTECEDENTES

En el año en curso se han disparado de forma alarmante los casos de dengue en el occidente del país. Las condiciones climatológicas actuales (por ejemplo, la precipitación pluvial) explican, sin duda, la abundancia de mosquitos.<sup>1</sup> La alta infestación por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en gran parte del territorio nacional puede ocasionar una epidemia considerable de rápida diseminación. Además del alto riesgo entomológico, es importante considerar las características de los pacientes, pues existen ciertas condiciones –raras, afortunadamente– que pueden asociarse con viremias elevadas.<sup>2</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 18 años, diagnosticado con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, que ingresó por fiebre de inicio súbito, cefalea de tipo frontal, mialgias y artralgias. En la exploración destacaban palidez e ictericia, sin datos de fuga capilar. Desarrolló hematuria oscura, que precisó colocación de sonda de Foley. El hemograma inicial mostraba leucocitos  $38.8/\text{mm}^3$  (neutrófilos, 55%; linfocitos, 16%; monocitos, 26%), hemoglobina 5.1 g/dL, plaquetas  $286,000/\text{mm}^3$ . Los análisis bioquímicos evidenciaron hemólisis (bilirrubina total 10.3 mg/d; indirecta, 9.1 mg/dL; LDH 6118 UI/L) y lesión renal aguda (creatinina sérica 2.6 mg/dL). Los análisis de coagulación fueron normales. Se realizó determinación sérica de anticuerpos IgM para el virus del dengue y de antígeno NS1 que se reportaron positivos. Se inició terapia hídrica, soporte transfusional y tratamiento antibiótico empírico en vista de la reacción leucemoide. Se realizó un extendido de sangre periférica que mostró numerosos eritroblastos en relación con la crisis hemolítica que creó la confusión de reacción leucemoide en la citometría hemática automatizada. No se encontró foco de infección bacteriana y los cultivos fueron negativos. El pa-

ciente fue mejorando progresivamente, cesó la hemólisis, remitió la lesión renal y los leucocitos se normalizaron. Es de notar que las plaquetas no mostraron descenso significativo.

## DISCUSIÓN

En este trabajo describimos un caso de fiebre por dengue en un paciente diagnosticado con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. En este paciente identificamos dos procesos que merecen un comentario, la asociación del dengue con su enfermedad de base y su evolución clínica.

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es una enzima citoplasmática que cataliza la primera reacción de la vía de las pentosas, que es responsable de la producción de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Su ausencia conlleva a hemólisis bajo ciertos escenarios.<sup>3</sup> Los individuos con deficiencia de G6PD son asintomáticos la mayor parte del tiempo; las crisis se desencadenan con estrés oxidativo (infecciones, ingesta de fármacos y favismo).

La NADPH origina el radical superóxido, esencial para la defensa antimicrobiana. Su ausencia afecta la actividad fagocítica, lo que favorece la replicación viral del dengue.<sup>4,5</sup>

Si bien el trasfondo genético de nuestro paciente determinó la predisposición a la infección por el virus del dengue, la evolución clínica fue favorable. No hubo descenso en la cifra plaquetaria ni datos de fuga capilar. Tal evolución está en concordancia con las series publicadas.<sup>6,7</sup> No obstante, la correlación entre gravedad y serotipo del virus del dengue en pacientes con G6PD aún debe determinarse.<sup>4,5</sup>

Es de notar que un paciente como el nuestro representa un caso índice particularmente peli-

groso, pues sus elevadas viremias aumentan la probabilidad de transmisión a otras personas a través de la picadura de mosquitos.<sup>4</sup> Las hembras del género *Aedes* pueden picar varias veces al día a una o varias personas, lo que lo convierte en un vector altamente eficiente. En individuos infectados con tales características deben incrementarse las medidas de control vectorial.

El manejo del dengue es solo sintomático con reposo, paracetamol, hidratación y atención de las complicaciones que sobrevengan. De igual forma, las crisis hemolíticas en pacientes con deficiencia de G6PD precisan solo manejo de soporte con hidratación y complementos de ácido fólico mientras dure la crisis. El soporte transfusional suele ser necesario en pacientes pediátricos, no siendo lo típico en pacientes adultos. Tanphaichitr y su grupo, en su estudio, reportaron que solo 3 de 17 pacientes con deficiencia de G6PD e infección por el virus del dengue sufrieron crisis hemolíticas lo suficientemente graves para ameritar soporte transfusional.<sup>2</sup> Nuestro paciente requirió cuatro concentrados de hematíes. Además, la hemoglobinuria generó lesión renal aguda que remitió tras el manejo hídrico. Todo lo anterior lo clasificó como un caso de hemólisis grave secundario a la infección por el virus del dengue.

## REFERENCIAS

1. Betanzos-Reyes ÁF, Rodríguez MH, Romero-Martínez M, Sesma-Medrano E, Rangel-Flores H, Santos-Luna R. Association of dengue fever with *Aedes* spp. abundance and climatological effects. *Salud Publica Mex* 2018; 60: 12-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.21149/8141>
2. Tanphaichitr VS, Chonlasin R, Suwantol L, Pung-Amritt P, Tachavanich K, Yogsan S, et al. Effect of red blood cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on patients with dengue hemorrhagic fever. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 Suppl 2: S522-S529.
3. van Zwieten R, Verhoeven AJ, Roos D. Inborn defects in the antioxidant systems of human red blood cells. *Free Radic Biol Med* 2014; 67: 377-386. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.022
4. Chao YC, Huang CS, Lee CN, Chang SY, King CC, Kao CL. Higher infection of dengue virus serotype 2 in human monocytes of patients with G6PD deficiency. *PLoS One* 2008; 3: e1557. doi: 10.1371/journal.pone.0001557
5. Al-Alimi AA, Ali SA, Al-Hassan FM, Idris FM, Teow SY, Mohd Yusoff N. Dengue virus type 2 (DENV2)-induced oxidative responses in monocytes from glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient and G6PD normal subjects. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2711. doi: 10.1371/journal.pntd.0002711
6. Huy NT, Van Giang T, Thuy DH, Kikuchi M, Hien TT, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2412. doi: 10.1371/journal.pntd.0002412
7. May WL, Kyaw MP, Blacksell SD, Pukrittayakamee S, Chotivanich K, Hanboonkunupakarn B, et al. Impact of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency on dengue infection in Myanmar children. *PLoS One* 2019; 14: e0209204. doi: 10.1371/journal.pone.0209204

## Policitemia vera y neutropenia severa

### Polycythemia vera and severe neutropenia.

Marisol Silva-Vera,<sup>1</sup> María de Jesús Jiménez-González,<sup>1</sup> Norma Elvira Moreno-Pérez,<sup>1</sup> Erick Moreno-Pizarro,<sup>2</sup> Patricia Máximo-Galicia<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La neutropenia, definida como un recuento sostenido de neutrófilos de menos de  $1.5 \times 10^9/L$ , es una anomalía hematológica común que puede ser transitoria o crónica. La identificación de la mutación JAK2V617F es un criterio diagnóstico importante de las neoplasias mieloproliferativas clásicas, como la policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Sin embargo, esta mutación también se observa en otras neoplasias mieloides, como la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico, aunque con una frecuencia considerablemente menor que la de las neoplasias mieloproliferativas clásicas. La neutropenia no es un criterio diagnóstico de otras neoplasias mieloides y en los algoritmos diagnósticos de neutropenia se excluye la medición de la mutación JAK2V617F.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 69 años que fue referido a la consulta externa de hematología por padecer neutropenia de un año de evolución, con antecedente de ser atendido por el servicio de urgencias por precordialgia y disnea, descartando toda enfermedad cardiorrespiratoria. La biometría hemática mostró únicamente neutropenia severa. El frotis de sangre periférica no reportó alteraciones morfológicas. Una biometría hemática posterior mostró valores de hemoglobina de 17.5 g/dL y hematócrito de 47.9%, por lo que se decidió identificar la mutación JAK2 que resultó positiva. Actualmente el paciente es tratado con hidroxycarbamida y se reporta estable.

**CONCLUSIONES:** La comunicación de este caso permite demostrar la importancia del buen estudio clínico del paciente y de la adecuada correlación de estudios de laboratorio para establecer el diagnóstico de manera oportuna y acertada.

**PALABRAS CLAVE:** Policitemia vera; neutropenia; JAK2.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Neutropenia, defined as a sustained neutrophil count of less than  $1.5 \times 10^9/L$ , is a common hematologic abnormality that may be transient or chronic. The identification of the JAK2 V617F mutation is an important diagnostic criterion for classical myeloproliferative neoplasms, such as polycythemia vera, essential thrombocytopenia and primary myelofibrosis. However, this mutation is also observed in other myeloid neoplasms, such as acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome, although with a frequency considerably lesser than that of classical myeloproliferative neoplasms. Neutropenia is not a diagnostic criterion for other myeloid neoplasms and in the diagnostic algorithms for neutropenia the measurement of the JAK2V617F mutation is excluded.

**CLINICAL CASE:** A 69-year-old male patient who was referred to the outpatient hematology department for neutropenia of one year of evolution is reported, with a history of being treated by the emergency department for precordialgia and dyspnea, ruling out all cardiorespiratory diseases. Hematic biometrics evidenced only severe neutropenia. The peripheral blood smear did not report morphological abnormalities. A subsequent blood count showed hemoglobin values of 17.5 g/dL, and hematocrit of 47.9%, so, it was decided to identify the JAK2 mutation resulting positive.

**CONCLUSIONS:** Currently the patient is treated with hydroxycarbamide. The communication of this case allows demonstrating the importance of the good clinical study of the patient and the adequate correlation of laboratory studies to establish a timely and accurate diagnosis.

**KEYWORDS:** Polycythemia vera; Neutropenia; JAK2.

<sup>1</sup> División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Universidad de Guanajuato, campus Celaya-Salvatierra, Guanajuato.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato, campus León, Guanajuato.

**Recibido:** 21 de enero 2020

**Aceptado:** 19 de marzo 2020

#### Correspondencia

Marisol Silva Vera  
msol78@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Silva-Vera M, Jiménez-González MJ, Moreno-Pérez NE, Moreno-Pizarro E, Máximo-Galicia P. Policitemia vera y neutropenia severa. Hematol Méx. 2020; 21 (3): 153-157.  
[http://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i3.3874](http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i3.3874)

## ANTECEDENTES

La policitemia vera es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por aumento de la masa de glóbulos rojos que da lugar a hemopoyesis clonal de hematíes, leucocitos y plaquetas, predominando con mucho la hiperplasia eritroide, aumento de la masa eritrocitaria, de la hemoglobina (Hb) y del hematócrito (Hto), así como disminución secundaria de la eritropoyetina.<sup>1</sup> La prevalencia de la policitemia vera es de 44-57 casos por 100,000 habitantes; es más común en mayores de 60 años, la expectativa de vida media es de 2 años en pacientes con alto riesgo y de 11 años en pacientes con tratamiento.<sup>2</sup> La incidencia de policitemia vera es de 2.6 casos/100,000 habitantes/año.<sup>3</sup> Casi todos los pacientes con policitemia vera albergan una mutación puntual en la proteína JAK2 (quinasa Janus 2; 9p24) o, con menos frecuencia, inserciones o deleciones en JAK2 exón 12, mutaciones puntuales en el receptor de trombopoyetina, MPL, que activan JAK2 indirectamente, o inserciones o deleciones sobre la chaperona calreticulina (CALR), que activa JAK2 indirectamente.

La policitemia vera es un trastorno de las células madre de la médula ósea, donde una serie de mutaciones activa las señales de las vías de transducción responsables de la hematopoyesis.<sup>4</sup> Estas mutaciones llevan a recuentos celulares elevados en sangre periférica asociados con hallazgos normales en médula ósea.<sup>5</sup> Las quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosin cinasas que actúan a través de la fosforilación de factores transductores y activadores de la señal de transcripción (STAT); esta familia incluye las siguiente enzimas: JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2; después de la fosforilación los factores STAT se dimerizan a través de su dominio SH2 y se translocan al núcleo, donde actúan como factores de transcripción.<sup>6</sup> Estas vías regulan cómo los receptores de citocinas o factores de crecimiento transducen señales intracelulares,

controlando la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis de diferentes líneas celulares, de ahí su asociación con diferentes neoplasias mieloproliferativas.<sup>7</sup>

El diagnóstico se establece por medio de tres criterios mayores, que son: Hb > 16.5 g/dL en hombres y > 16 g/dL en mujeres o hematócrito > 49% en hombres y 48% de mujeres o aumento de masa de hematíes, proliferación de las tres líneas celulares en aspirado de médula ósea y mutación de JAK2, así como un criterio menor que es una concentración anormal de eritropoyetina en suero (WHO 2016).<sup>8</sup> Las características clínicas incluyen grado leve a moderado de esplenomegalia, síntomas como astenia, adinamia, prurito, hiperviscosidad, algunos síntomas microvasculares, eritromelalgia e hiperuricemia. La hiperviscosidad resultante de la sangre predispone a estos pacientes a la trombosis.<sup>9</sup> Consideramos importante comunicar este caso con el objetivo de educar acerca del diagnóstico de una enfermedad poco común, a cuyo diagnóstico se llega por exclusión.

## CASO CLÍNICO

Se realizó una revisión de la bibliografía en inglés y español en las bases de datos Medline y PubMed con las palabras clave: *polycythemia vera*, *severe neutropenia polycythemia vera review*. Se seleccionaron todos los artículos útiles que cumplieran las características descritas y describieran manifestaciones anormales de policitemia vera.

Paciente masculino de 69 años, ocupación agente de ventas, con carga genética para diabetes y antecedentes heredofamiliares de cáncer gástrico, negó tabaquismo y consumo de drogas, alcoholismo ocasional sin llegar a la embriaguez, alergia a picadura de abeja. Negó padecimientos crónico-degenerativos, transfusiones, traumáticos. Mencionó haber sido expuesto a insecticida por una semana, barniz

de muebles por tres meses en su domicilio, así como contacto con pintura de uso doméstico dos meses previos al inicio del padecimiento. Inició su padecimiento el 14 de agosto de 2019 con dolor mandibular vespertino sin irradiación intensidad 8/10 acompañado de debilidad, disnea, taquicardia, sudoración que evolucionó a dolor esternal intensidad 9/10, sin fiebre e infecciones recientes. Ingresó al servicio de urgencias donde se realizó electrocardiograma con reporte de desnivel negativo de segmento ST en la cara anteroseptal y enzimas cardíacas con ligera elevación de creatina fosfocinasa (CPK) 401 U/L, creatina cinasa muscular (CKM) 19 U/L, deshidrogenasa láctica (DHL) 200 U/L, troponina I 0.012 ng/mL, catalogándose como angina de bajo riesgo; se decidió realizar prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce completado sin eventualidades y fue negativo a isquemia, por lo que fue dado de alta a su domicilio; 48 horas después ingresó a urgencias por dolor esternal punzante remitido aleatoriamente de duración de 2 segundos intensidad 7/10, que se exacerbaba al estar acostado y se atenuaba con AINES, al realizar biometría hemática (BH) y serología se encontraron valores de eritrocitos 5.0 millón/uL, hemoglobina 17.5 g/dL, hematócrito 49.9%, volumen celular medio (VCM) 95.5 fL, hemoglobina corpuscular media (HCM) 33.4 pg, plaquetas 192.3 mil/ $\mu$ L, leucocitos de 2.2 mil/ $\mu$ L a expensas de neutropenia severa de 170, serología anti VIH 1 y 2 negativa, hepatitis C negativa, hepatitis B antígeno de superficie negativa; fue valorado por el servicio de Cardiología y Hematología una semana después, donde se encontró asintomático, por lo que fue dado de alta con tratamiento ambulatorio, ácido acetilsalicílico (AAS) 150 mg cada 24 horas y filgrastim ampola SC 300  $\mu$ g 2 veces por semana hasta nueva cita. El 8 de septiembre de 2019 reingresó al servicio de urgencias con precordialgia, disnea y ansiedad. Respecto a la exploración a su ingreso, se encontró con signos vitales dentro de parámetros normales, taquipneico, normocéfalo sin lesiones

evidentes, precordio rítmico y regular sin soplos. Campos pulmonares con tórax normolíneo, amplexión y amplexación adecuada, transmisión de la voz y claro pulmonar normales. Abdomen depresible, sin dolor a la palpación con evidente esplenomegalia, extremidades íntegras sin edema, por lo que se solicitó su ingreso a piso de medicina interna para su valoración continua.

Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina 17.5 g/dL, hematócrito 50.3%, VCM 95.26 fl, HCM 33.1 pg, plaquetas 166.5 mil/uL, leucocitos de 2.5 mil/ $\mu$ L a expensas de neutropenia moderada de 730 mil/mL, reticulocitos 4%, tiempo de protrombina 15.2 seg, INR 1.31 seg, tiempo de tromboplastina parcial 27.9 seg, proteína C reactiva 0.8 mg/dL, colesterol y triglicéridos, examen general de orina, pruebas de función hepática y renal dentro de valores normales. El día 9 de septiembre de 2019 el paciente refirió nuevos síntomas, cursando con prurito en tórax, sudoración nocturna y sensación de frío que se alternaba con quemazón en las manos y los pies. El ultrasonido de abdomen reportó esplenomegalia moderada. La leucemia mieloide crónica se descartó con BCR-ABL negativo. Se ordenó una prueba de mutación JAK2V617F, que resultó ser positiva y se diagnosticó policitemia vera, por lo que se inició hidroxycarbamida a dosis de 500 mg cada 24 horas; actualmente el paciente se encuentra estable.

## CONCLUSIÓN

La base genética de la policitemia vera fue en gran medida especulativa hasta el descubrimiento de mutaciones conductoras que involucran a la janus quinasa 2 (JAK2). La proteína JAK2 es una tirosina cinasa no receptora que transduce la señalización del receptor de eritropoyetina (EpoR).<sup>10</sup> La activación de JAK2 desencadena múltiples vías de señalización que regulan la supervivencia, proliferación y diferenciación de precursores eritroides.<sup>11</sup> La gran mayoría



(aproximadamente 96%) de los pacientes con policitemia vera son positivos para JAK2 V617F. Un 2-3% adicional alberga mutaciones en el exón 12 de JAK2.<sup>12</sup> Estos pacientes exhiben concentraciones de hemoglobina significativamente más altas y típicamente muestran eritrocitosis aislada, lo que sugiere que diferentes regiones del gen JAK2 pueden estar vinculadas con diferentes grados de restricción de linaje.<sup>13</sup> La homocigosidad se relaciona con síntomas más graves y peor pronóstico de la enfermedad, incluidas tasas más altas de eventos cardiovasculares, leucocitosis, esplenomegalia y prurito.<sup>14</sup>

La biometría hemática también mostrará concentraciones de basófilos altas en pacientes con policitemia vera.<sup>15</sup> Referente a la neutropenia encontrada puede concluirse que con base en el papel de las citocinas específicas de linaje que tienen efecto en la regulación temprana de las células madre hematopoyéticas pueden surgir variaciones como resultado de la alteración.<sup>16</sup> Las concentraciones de citocinas se muestran significativamente más altas en los pacientes con policitemia vera en comparación con la población general sana. Existe evidencia que describe que esta inflamación sistémica se debe, en parte, a la mutación JAK2V617F.<sup>17</sup> Se ha demostrado que los pacientes con policitemia vera tienen concentraciones más altas de citocinas, eotaxina, GM-CSF, IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  en comparación con pacientes sanos.<sup>18</sup> El exceso de citocinas puede explicar síntomas asociados con policitemia vera, como fatiga, sudores nocturnos, fiebre, dolor óseo y prurito.<sup>19</sup>

El prurito se describe como la primera manifestación de policitemia vera, incluso 65% de todos los pacientes ha experimentado este síntoma en promedio 2.9 años antes de ser diagnosticados con la enfermedad.<sup>20</sup> La ubicación anatómica del prurito es el tórax anterior, el tórax posterior, el lado medial de los brazos y la zona ventral de las piernas. Además, se relaciona con exposición

al agua caliente.<sup>21</sup> Los síntomas microvasculares de la policitemia vera también son comunes e incluyen dolor de cabeza, trastornos visuales, mareos, entumecimiento, disminución de la concentración, trastornos del estado de ánimo y problemas de sexualidad.<sup>22</sup> Los pacientes con policitemia vera desarrollan esplenomegalia progresiva. La esplenomegalia en la policitemia vera a menudo es el resultado de una hemato-poyesis extramedular debido a la disfunción de la médula ósea y es más común en personas con enfermedad fibrótica.<sup>23</sup>

Los objetivos principales del tratamiento de pacientes con policitemia vera son aliviar los síntomas, reducir el riesgo de trombosis y prevenir la transformación. La aspirina se administra universalmente a todos los pacientes con policitemia vera sin contraindicación como profilaxis de trombosis basada en la evidencia significativa que disminuye la morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares en pacientes con policitemia vera tratados con aspirina.<sup>24</sup> Además, la normalización de las concentraciones de hematócrito de los pacientes con policitemia vera se correlaciona con menor riesgo de trombosis y es el objetivo terapéutico principal a lograr, debido a la frecuencia de complicaciones trombóticas y las consecuentes morbilidad y mortalidad altas. Esto puede lograrse con agentes citorreductores, como la hidroxiurea, el interferón alfa o busulfán. Hace poco el inhibidor de JAK1/2 ruxolitinib fue aprobado para pacientes con policitemia vera intolerantes o resistentes a la hidroxiurea.<sup>25</sup>

## REFERENCIAS

1. Mesa RA. New guidelines from the NCCN for polycythemia vera. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017; 15(11): 848-850.
2. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2018; 379: 1416-1430. DOI: 10.1056/NEJMoa1716614
3. Pérez, J, Gómez A. Hematología la sangre y sus enfermedades. México: Editores, 2012.



4. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR. JAK2 Exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 459-468. DOI: 10.1056/NEJMoa065202
5. Spivak L. Myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2017; 376: 2168-2181. doi: 10.1056/NEJMra1406186
6. Patterson-Fortin J, Moliterno AR. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: Influence of age and gender. *Curr Hematol Malig Rep* 2017; 12(5): 424-31. doi: 10.1007/s11899-017-0411-0
7. Kralovics R, Passamonti F, Busser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR. A gain-of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779-1790. DOI: 10.1056/NEJMoa051113
8. Arber DA, 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>
9. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87: 285-293. doi: 10.1002/ajh.23135
10. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, Patel JP, Brunel JP, Mermel CH, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood* 2014; 123: e123-33. doi: 10.1182/blood-2014-02-554634
11. Akada H, Yan D, Zou H, Fiering S, Hutchison RE, Mohi MG. Conditional expression of heterozygous or homozygous Jak2V617F from its endogenous promoter induces a polycythemia vera-like disease. *Blood* 2010; 115: 3589-97. doi: 10.1182/blood-2009-04-215848
12. Lasho TL, Pardanani A, Tefferi A. LNK mutations in JAK2 mutation-negative erythrocytosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1189-90. doi: 10.1056/NEJMc1006966
13. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review. *Am J Hematol* 2011; 86(8): 668-76. doi: 10.1002/ajh.22063
14. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia* 2010; 24(9): 1574-1579. doi: 10.1038/leu.2010.148
15. Pieri L, Bogani C, Guglielmelli P, et al. The JAK2V617 mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera. *Haematologica* 2009; 94(11): 1537-1545. doi: 10.3324/haematol.2009.007047
16. Haurie C, Dale DC, Mackey MC. Cyclical neutropenia and other periodic hematological disorders: a review of mechanisms and mathematical models. *Blood* 1998; 92(8): 2629-40.
17. Pourcelot E, Trocme C, Mondet J, Bailly S, Toussaint B, Mossuz P. Cytokine profiles in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients: clinical implications. *Exp Hematol* 2014; 42(5): 360-368. doi: 10.1016/j.exphem.2014.01.006
18. Vaidya R, Sulai N, Rozell SA, et al. Comprehensive plasma cytokine profiling in polycythemia vera: comparison with myelofibrosis and clinical correlates. *Blood* 2011; 118: 3850-54. <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.1182%2Fblood.V118.21.3850.3850>
19. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007; 109: 68-76. doi: 10.1002/cncr.22365
20. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol* 2013; 88(8): 665-669. doi: 10.1002/ajh.23474
21. Steinman HK. Water-induced pruritus. *Clin Dermatol* 1987; 5(3): 41-48. doi: 10.1016/s0738-081x(87)80007-x
22. Geyer HL, Andreasson B, Kosiorek HE, et al. The role of sexuality symptoms in myeloproliferative neoplasm symptom burden and quality of life: an analysis by the MPN QOL International Study Group. *Cancer* 2016; 122(12): 1888-1896. doi: 10.1002/cncr.30013
23. Wolf BC, Banks PM, Mann RB, Nieman RS. Splenic hematopoiesis in polycythemia vera: a morphologic and immunohistologic study. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 69-75. doi: 10.1093/ajcp/89.1.69
24. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015; 372: 426-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1409002
25. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica* 2016; 101(7): 821-9. doi: 10.3324/haematol.2016.143644

## The clinical application of Della-Porta et al score in a Mexican patient with myelodysplastic syndrome.

### Aplicación clínica de la puntuación Della-Porta y colaboradores en un paciente mexicano con síndrome mielodisplásico

Juan C Marín-Corte,<sup>1,4</sup> Eduardo Olmedo-Gutiérrez,<sup>1,4</sup> Jeny A Marín-Corte,<sup>5</sup> Roberto N Miranda,<sup>3</sup> Carlos E Bueso-Ramos,<sup>3</sup> Omar Cano-Jiménez,<sup>1</sup> Arturo R Fuentes-Reyes,<sup>1</sup> Elizabeth Hernández-Salamanca,<sup>1,4</sup> Miguel A López-Trujillo,<sup>1,4</sup> Rafael A Marín-López,<sup>1,4</sup> Guillermo J Ruiz-Delgado,<sup>1,2,4</sup> Guillermo J Ruiz-Argüelles<sup>1,2,4</sup>

#### Abstract

**BACKGROUND:** The myelodysplastic syndromes are one of the most studied diseases in hematology in recent years. By definition and according to the World Health Organization Classification of Tumours of hematopoietic and Lymphoid Tissues 2017, myelodysplastic syndromes are a group of clonal hematopoietic stem cell diseases characterized by cytopenia, dysplasia in one or more of the major myeloid lineages, ineffective hematopoiesis, recurrent genetic abnormalities and increased risk of developing acute myeloid leukemia (AML). To identify in a quick way this disease, we designed a worksheet based on the article of Matteo Della-Porta et al to developed a systematic approach to assess the morphological features in the bone marrow smears of three cell lineages in patients with myelodysplastic syndromes and provide the basis to validate flow cytometric and immunohistochemistry data.

**CLINICAL CASE:** A 47-year-old male patient in whom we applied a worksheet that we designed based on Della-Porta score criteria to each cellularity lineage in the bone marrow smears and we obtained significant results according to the bone marrow biopsy final report.

**CONCLUSIONS:** If we apply the worksheet that we designed base on Della-Porta score in the bone marrow smears myelograms, we can identify in early stages myelodysplastic syndromes processes.

**KEYWORDS:** Myelodysplastic syndrome; Bone marrow.

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Los síndromes mielodisplásicos son unas de las enfermedades más estudiadas en hematología en los últimos años. Por definición y según la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud (WHO) 2017, los síndromes mielodisplásicos son un grupo de enfermedades de las células madre hematopoyéticas clonales que se distinguen por citopenias, displasia en uno o más de los principales linajes mieloides, hematopoyesis ineficaz, anormalidades genéticas recurrentes y mayor riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda. Para identificar de manera rápida esta enfermedad, diseñamos una hoja de trabajo basada en el artículo de Matteo Della-Porta y colaboradores para desarrollar un enfoque sistemático para evaluar las características morfológicas en los frotis de médula ósea en tres líneas celulares en los pacientes con síndromes mielodisplásicos y proporcionar la base para validar datos de citometría de flujo e inmunohistoquímica.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 47 años de edad en quien aplicamos una hoja de cálculo diseñada con base en los criterios del índice de Della-Porta para cada linaje celular en frotis de médula ósea y obtuvimos resultados significativos de acuerdo con el reporte final de la biopsia de médula ósea.

<sup>1</sup> Clinical Laboratories of Puebla; Puebla, Puebla, México.

<sup>2</sup> Hematology and Internal Medicine Center; Puebla, Puebla, México.

<sup>3</sup> The University of Texas: MD Anderson Cancer Center, Department of Hematopathology; Houston, Texas, United States of America.

<sup>4</sup> Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla; Puebla, Puebla, México.

<sup>5</sup> Universidad Nacional Autónoma de México; Mexico City, México.

**Received:** February 27th, 2020

**Accepted:** June 4th, 2020

#### Correspondence

Juan Carlos Alberto Marín Corte  
juancarlos.marin01@upaep.edu.mx

#### This article must be quoted

Marín-Corte JC, Olmedo-Gutiérrez E, Marín-Corte JA, Miranda RN, et al. The clinical application of Della-Porta et al score in a Mexican patient with myelodysplastic syndrome. Hematol Mex. 2020; 21 (3): 158-171.  
[http://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i3.4004](http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i3.4004)

**CONCLUSIONES:** Si aplicamos la hoja de cálculo que diseñamos con base en el índice de Della-Porta en mielogramas de frotis de médula ósea, podemos identificar procesos de síndromes mielodisplásicos en etapas tempranas.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome mielodisplásico; médula ósea.

## CASE REPORT

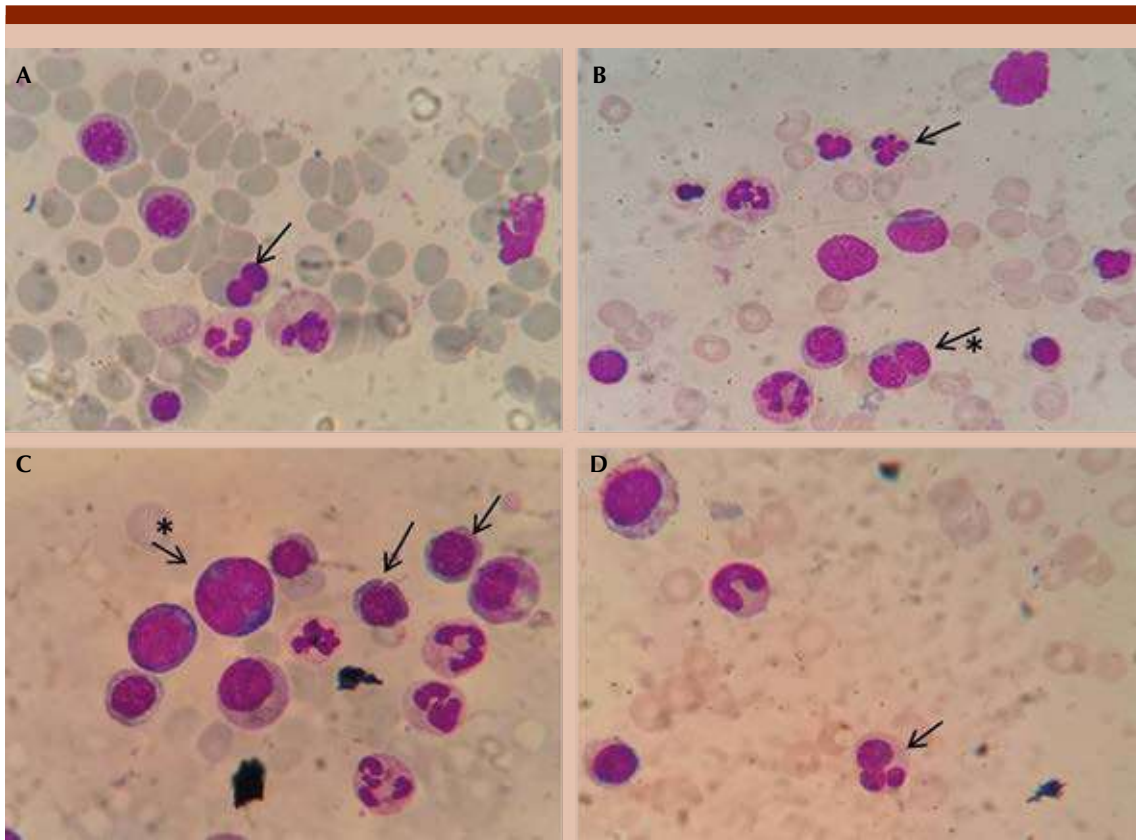
A 47-year-old male patient was presented in the Hematology and Internal Medicine Center (CHMI) in Puebla, Puebla, Mexico, with the main complaints of fatigue, myalgia, lightheadedness, palpitations, arthralgia and dyspnea of 2-weeks evolution with recent hemorrhoidal bleeding. Complete blood count (CBC) showed hemoglobin of 4.9 g/dL, hematocrit of 15.8%, MCV of 87.8 fL, MCH of 27.2 pg, MCHC of 31.01%, RDW of 21.9%, leucocytes of  $2.7 \times 10^9/L$ , neutrophils 57%, lymphocytes 36.2%, monocytes 5.8%, eosinophils 0.6%, basophils 0.4%, total platelets of  $132 \times 10^9/L$ , erythrocytes sedimentation rate (ESR) of 36 mm/h. Serum chemistry studies revealed a functional fibrinogen of 441.7 mg/dL.

The peripheral blood (PB) smear showed poikilocytosis (+/+++), ovalocytes (+/+++), anisocytosis (+/+++), anisochromia (+/+++), without circulating blasts. Bone marrow (BM) aspirate smear showed decreased cellularity, normoblasts 38% (**Figure 1**), myeloid erythroid ratio 1:1.6, myeloid precursors 15.6%, myeloid mature 33.4%, blasts 1.4% with Aürer-rods (**Figure 2**) and lymphocytes 10.8%. Monolobar megakaryocytes, mycomegakaryocytes and binucleated megakaryocytes have been observed in more than 5% of total (**Figure 3**). Flow cytometry immunophenotype (FCI) studies did

not show abnormal expression of B and T cell markers. The BM biopsy was a hypercellular marrow with erythroid hyperplasia, dyserythropoiesis and dysmegakaryopoiesis compatible with Myelodysplastic Syndrome (MDS). Additional immunohistochemical (IHQ) staining with TRAP was negative, CD138 (+) in plasma cells 8%, CD34 + (1%). We applied a worksheet that we designed based on Della-Porta score criteria (**Table 1**) to each cellularity lineage in the BM smears and we obtained significant results according to the bone marrow biopsy final report.

## INTRODUCTION

Myelodysplastic syndromes (MDS) are one of the most studied pathologies in hematology in recent years. By definition and according to the World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of hematopoietic and Lymphoid Tissues 2017, MDS are a group of clonal hematopoietic stem cell diseases characterized by cytopenia, dysplasia in one or more of the major myeloid lineages, ineffective hematopoiesis, recurrent genetic abnormalities and increases risk of developing acute myeloid leukemia (AML).<sup>1</sup> These diseases are extremely heterogeneous disorders, which range from indolent disease with near-normal life expectancy for patients, to forms similar to AML. This clinical heterogeneity possibly results from the different somatic mutations that caused the original clonal proliferation



**Figure 1.** Patient with erythroid lineage changes. **A.** Double nucleated erythroid precursor. **B.** Erythroid dysplasia. \* Double nucleated erythroid precursor. **C.** Cytoplasmatic fraying. \* Double nucleated erythroid precursor. **D.** Erythroid dysplasia.

of myelodysplastic stem cells.<sup>2</sup> If we are going to consider MDS as a possible diagnosis, first of all, the patient must have cytopenias in multiple lineages.<sup>3</sup>

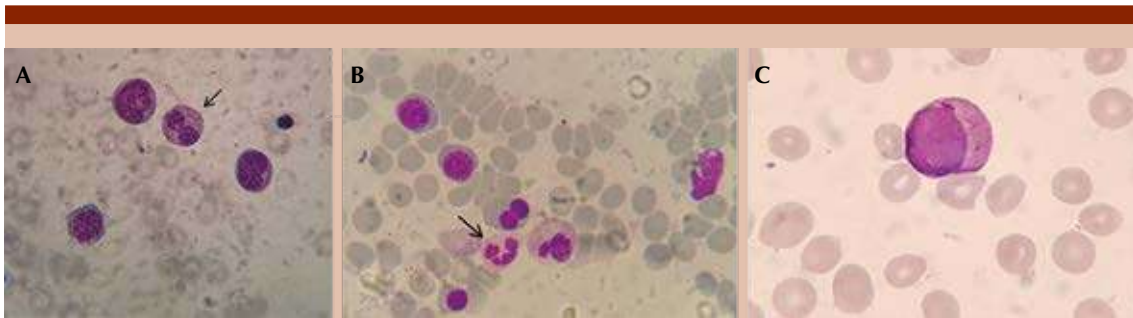
#### Diagnosis of myelodysplastic syndromes

Currently, there are different subtypes of MDS. Many international societies classify MDS subtypes by different factors; two of the most important and better known systems to classify MDS are the French American British (FAB) Classification System and the WHO Classification System, the latter being the most current and the

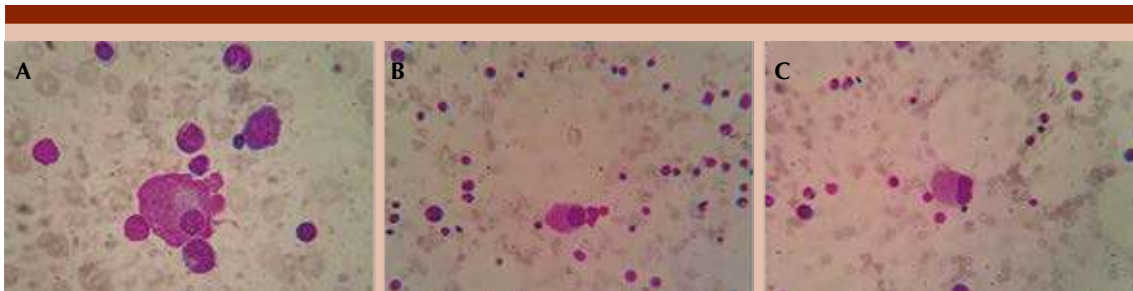
most updated.<sup>4</sup> The WHO classification proposed an alternative that incorporated molecular and cytogenetic factors; since then, this classification has been updated twice, once in 2008 and then again in 2016.

#### FAB Classification

The FAB Classification divided the MDS into five subtypes based on the percentage of blasts in the BM and the PB, the number of ring sideroblasts (RS) and the degree of monocytosis (elevated number of white blood cells) as follows:<sup>4</sup>



**Figure 2.** Patient with granulocytic lineage changes. **A.** Pseudo Pelger-Hüet anomaly. **B.** Neutrophil hypogranulation. **C.** Aüer Rods.



**Figure 3.** Patient megakaryocytic lineage changes. **A.** Monolobar megakaryocyte. **B.** Micromegakaryocyte. **C.** Small binucleated megakaryocyte.

- Refractory anemia (RA)
- Refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS)
- Refractory anemia with excess blasts (RAEB)
- Refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-T)
- Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

*WHO Classification*

The current WHO guidelines identify six subtypes of MDS based on the results of PB and

BM test; and the number of dysplastic lineages is relevant for distinguishing between the types of MDS and may be important of predicting disease behaviour.<sup>1,4,5</sup> They are classified in 6 subtypes:

- MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)
  - Refractory anemia (RA)
  - Refractory neutropenia (RN)
  - Refractory thrombocytopenia (RT)
- MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)
  - Single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)
  - Multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)



**Table 1.** Morphological criteria and scoring for myelodysplastic syndromes in bone marrow\*

Definition of cell lineage dysplasia	Cells with abnormality (%)	Interobserver agreement	Score	Px. score	Pos (≥ 3)/ Neg (< 3)	
<b>Erythroid lineage</b>						
Megaloblastoid changes	> 5	0.83	2	-	<b>Positive</b>	
Bi-or multinuclearity	> 3	0.87	1	-		
	> 5		2	2		
Nuclear lobulation or irregular contours	> 3	0.84	1	1		
Pyknosis	> 5	0.81	1	-		
Cytoplasmatic fraying	> 7	0.82	1	1		
Ring sideroblasts	> 5	0.95	2	-		
	> 15		3	-		
Ferritin sideroblasts	> 30	0.92	1	-		
			<b>Final score:</b>	<b>4</b>		
<b>Granulocytic lineage</b>						
Myeloblasts	> 3	0.92	1	1	<b>Positive</b>	
	> 5		3	-		
Aür rods	> 1	0.9	3	3		
Pseudo Pelger-Hüet anomaly	> 3	0.87	1	1		
	> 5		2	-		
Abnormal nuclear shape	> 7	0.86	1	-		
Neutrophil hypogranulation	> 3	0.81	1	1		
	> 5		2	-		
			<b>Final score:</b>	<b>6</b>		
<b>Megakaryocytic lineage</b>						
Micromegakaryocytes	> 5	0.88	3	3	<b>Positive</b>	
Small binucleated megakaryocytes	> 5	0.81	1	1		
Megakaryocytes with multiple separated nuclei	> 5	0.84	2	-		
Hypolobated or monolobar megakaryocytes	> 5	0.86	2	2		
			Final score:	6		
Suggestive morphological diagnosis:			Pb. Myelodysplastic syndrome			

\* Della Porta MG. Leukemia 2015.

**Step A:** Standardized definition of morphological abnormalities and representative pictures.

**Step B:** Percentage of hematopoietic cells carrying the specific morphological abnormality.

**Step C:** Inter-observer agreement between two morphologist expert panels was evaluated in bone marrow samples.

**Step D:** Erythroid dysplasia was defined in the presence of a score value X3 (a minimum of 10% of dysplastic erythroid cells is required to reach a score value X3).

Granulocytic dysplasia was defined in the presence of a score value X3 (a minimum of 10% of dysplastic granulocytic cells is required to reach a score value X3, with the exception of cases with 45% blasts or with the presence of Auer rods). Megakaryocytic dysplasia was defined in the presence of a score value X3; (a minimum of 10% of dysplastic megakaryocytes is required to reach a score value X3, with the exception of cases with 45% micromegakaryocytes).

- MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)
- MDS with excess blasts (MDS-EB)
  - MDS with excess blasts-1 (MDS-EB-1)
  - MDS with excess blasts-2 (MDS-EB-2)
- MDS with isolated del(5q)
- MDS unclassifiable
  - With 1% blood blasts
  - With SLD and pancytopenia
  - Based on defining cytogenetic abnormality

Also, we can use other tools to diagnose MDS, one of them is the International Prognostic Scoring System (IPSS) and in this classification, we have three main different subtypes systems: The IPSS, IPSS Revised (IPSS-R) and the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS).

### IPSS

The IPSS score is the most commonly used to staging the prognosis of MDS patients.<sup>6</sup> IPSS (**Table 2**) uses three prognostic indicator to predict the course of the patient's disease:<sup>6</sup>

- The percentage of leukemic blast cells in the marrow
- The type of chromosomal changes, if any, in the marrow cells (cytogenetics)
- The presence of one or more low cell counts (cytopenias)

The score have been divided in three factors; the first one is, if the patient have blast cells in the BM less than 5%, the score is 0; if they have 5% to 10% of blasts, the score is 0.5 points; if

they have 11 to 20% of blasts, the score is 1.5 points; and if they have 21 to 30% of blasts, the score is 2.0 points.

The second one is about cytogenetics or chromosomal changes and if there is no evidence of the del(5q) or del(20q), the score is 0 points; if there are 3 or more abnormalities, or abnormal chromosome 7, the score is 1.0 points; and if there are other abnormalities, the score is 0.5 points.

The third and last factor is about the cytopenias; if we found 0 or only 1 cytopenia, like anemia, neutropenia or thrombocytopenia, the score is 0; but if there are 2 or 3 cytopenias, the score is 0.5 points.

If we add the calculated score of our patient according to the previous points, we can categorize into risk groups based on a total risk score: low, if the patient have a total IPSS risk score equal to 0; intermediate – 1, if the total IPSS risk score is equal to 0.5 to 1 point; intermediate – 2, if the total IPSS risk score is equal to 1.5 to 2.0 points and high, if the total IPSS risk score is equal or greater to 2.5 points.<sup>6</sup>

### IPSS-R

This is a revised IPSS score and it is also known as the IPSS-R score, which covers the same disease factors as the IPSS, but the factors are identified in a more detailed way.<sup>6</sup> The IPSS-R (**Table 3**) shows five disease factors:

- Percentage of blasts in BM
- Chromosomal changes (cytogenetics)
- Cytopenias
  - Hemoglobin levels
  - Absolute neutrophil count
  - Platelet count



**Table 2.** The International Prognostic Scoring system (IPSS) Score for risk stratification of myelodysplastic syndrome

Factors	Prognostic factors scored	Criterion	Score
Blast cells in bone marrow	Less than 5%	Present	0
	5% to 10%	Present	0.5
	21% to 30%	Present	1.5
	Greater than 10%	Present	2
Cytogenetics (chromosome changes)	None, del(5q), del(20q)	Present	0
	3 or more abnormalities, abnormal chromosome 7	Present	1
	Other abnormalities	Present	0.5
Cytopenias	Number of cytopenias (anemia, neutropenia or thrombocytopenia)		-
	None or 1	Present	0
	2 or 3	Present	0.5

Anemia: Men < 14.5 g/dL; women < 12.5 g/dL. Neutropenia: < 40%. Thrombocytopenia: < 150 x 10<sup>3</sup>/μL.

IPSS Risk Groups Based on Total Risk Score	
Risk Group	Total score
Low	0
Intermediate -1	0.5 to 1
Intermediate -2	1.5 to 2
High	2.5 or higher

The score have been divided in 5 different factors; the first one is if the patient have blast cells in the BM less or equal to 2%, the score is 0; if they have greater than 2% or less than 5% of blasts, the score is 1 point; if they have 5% to 10% of blasts, the score is 2 points; and if they have greater than 10% of blasts, the score is 3 points.

The second one is about cytogenetics or chromosomal changes and if they have -Y or del(11q), the score is equal to 0; if they have normal cytogenetics changes, del(5q), del(12p), del(20q) or a double cytogenetic change including del(5q), the score is equal to 1 point; if they have del(7q) or del(20q), gain of chromosome +8, gain of chromosome +19, isochromosome(17q) and any other single or double independent clone, the score is equal to 2 points; if they have mono-

somy 7, inv(3)/+(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), or a complex of 3 abnormalities, the score is equal to 3 points and if the patient have greater than 3 abnormalities, the score is equal to 4 points.

The third and the last factor is about the cytopenias, and it is divided in three sections, the first section is about hemoglobin levels (g/dL); if we found an hemoglobin level equal to or greater than 10, the score is 0, if we found 8 g/dL or less than 10 g/dL, the score is 1, and if we found less than 8 g/dL, the score is 1.5. The second section is about platelet's count (x 10<sup>9</sup>/L of blood); if we found a count equal to or greater than 100 x 10<sup>9</sup>/L, the score is 0, if we found a count of platelets 50 x 10<sup>9</sup>/L or less than 100 x 10<sup>9</sup>/L, the score is 0.5 and if the count of platelets is less than 50 x 10<sup>9</sup>/L, the

**Table 3.** The Revised International Prognostic Scoring system (IPSS-R) Score

Factors	Prognostic factors scored	Criterion	Score
Blast cells in bone marrow	Less than or equal to 2%	Present	0
	Greater than 2% to less than 5%	Present	1
	5% to 10%	Present	2
	Greater than 10%	Present	3
Cytogenetics (chromosome changes)	-Y, del(11q)	Present	0
	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)	Present	1
	del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clone	Present	2
	-7, inv(3)/(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), complex: 3 abnormalities	Present	3
	Greater than 3 abnormalities	Present	4
Cytopenias	Hemoglobin level (g/dL)		-
	Equal to or greater than 10	Present	0
	- 8 to less than 10	Present	1
	- Less than 8	Present	1.5
	* Platelet count (x 10 <sup>9</sup> /L of blood)		-
	Equal to or greater than 100	Present	0
	50 to less than 100	Present	0.5
	Less than 50	Present	1
	Neutrophil count [(ANC) x 10 <sup>9</sup> /L of blood]		-
	Equal to or greater than 0.8	Present	0
Less than 0.8	Present	0.5	

IPSS-R Risk Groups Based on Total Risk Score	
Risk group	Total score
Very low	1.5 or lower
Low	2 to 3
Intermediate	3.5 to 4.5
High	5 to 6
Very high	6.5 or higher

score is 1. The third and last section is about neutrophil count (ANC x 10<sup>9</sup>/L of blood); if we found a neutrophil count equal to or greater than 0.8 x 10<sup>9</sup>/L, the score is 0 and if we found less than 0.8 x 10<sup>9</sup>/L the score is 0.5.

Now, if we add the calculated score of our patient according to the previous points, we can

categorize into risk groups based on a total risk score: very low, if the patient has a total IPSS-R risk score of 1.5 points or lower; low if the total IPSS-R risk score is 2 to 3 points; intermediate, if the total IPSS-R risk score is 3.5 to 4.5 points; high, if the total IPSS-R risk score is 5 to 6 points and very high if total IPSS-R risk score is to 6.5 points or higher.<sup>6</sup>

**WPSS**

The World Health Organization Prognostic Scoring System, better known as the WPSS score (**Table 4**), it is not used as often as the IPSS and IPSS-R. It differs from the other two systems in that it includes the MDS subtype as a prognostic factor. It also assigns a score based on the presence or absence of severe anemia.<sup>6</sup>

The score have been divided in three factors; the first one is to categorized MDS as one of the different subtypes described in the WHO classification; if the patient has been diagnosed with MDS-SLD, MDS-RS and MDS with isolated del(5q), the score is 0; if the patient is diagnosed with MDS-MLD the score is 1 point; if the patient is diagnosed with MDS-EB type 1 (Blasts 5%-9%

in BM or 2%- 4% in PB without Auer rods), the score is 2 points and if the patient is diagnosed with MDS-EB type 2 (Blasts 10%-19% in BM or 5%-19% in PB with presence of Auer rods), the score is 3 points.<sup>1,6</sup>

The second one is about cytogenetics or chromosomic changes, it is considered a good prognostic factor when there is no evidence of chromosomic changes, if there is -Y alone, del(5q) alone, or del(20q) alone, the score is 0; then, it is considered as an intermediate prognostic factor when there are other abnormalities, in these case the score is 1 point; and it is considered as a poor prognostic factor when the patient have three or more abnormalities, such as abnormalities on the chromosome 7, the score is 2 points.

**Table 4.** World Health Organization Prognostic Scoring System (WPSS) score for myelodysplastic syndrome

Factors	Prognostic factors scored	Criterion	Score
Myelodysplastic syndrome classification	MDS-SLD, MDS-RS, MDS with isolated del(5q)	Present	0
	MDS-MLD	Present	1
	MDS-EB-1	Present	2
	MDS-EB-2	Present	3
	Normal, -Y alone, Del(5q) alone, Del(20q)	Good	0
Cytogenetic abnormalities	Other abnormalities	Intermediate	1
	≥ 3 abnormalities; abn ch 7	Poor	2
Anemia	Hemoglobin < 9 g/dL in men; < 8 g/dL in women	Absent	0
		Present	1

MDS: myelodysplastic syndrome; MDS-SLD: MDS with single lineage dysplasia; MDS-RS: MDS with ring sideroblasts; MDS-MLD: MDS with multilineage dysplasia; MDS-EB-1: MDS with excess blasts 1; MDS-EB-2: MDS with excess blasts 2.

WSPP risk groups based on total risk score	
Risk group	Total score
Very low	0
Low	1
Low-intermediate	2
High	3-4
Very high	5-6

The third and the last factor it is about Anemia; if the patient has severe anemia in a cut-off of hemoglobin less than 9 g/dL in men and less than 8 g/dL in women, the score is 1 point.

Now, if we add the calculated score of our patient according to the previous points, we can categorize in risk groups based on a total risk score: very low, if the patient has a total WPSS risk score of 0; low if the total WPSS risk score is equal to 1 point; intermediate, if the total WPSS risk score is 2 points; high, if the total WPSS risk score is 3 to 4 points and very high total WPSS risk score if is 5 points to 6 points.<sup>6</sup>

### Risk groups

Before initiating a treatment, we have to make groups of patients according to the condition in two different risk categories: The first one is the lower risk-MDS and the second is the higher risk-MDS. Each category includes certain risk groups from each of the scoring systems.

The **Table 5** shows how the risk groups are divided into these two main categories. It is important to note that prognostic systems and risk groups do not predict how MDS will respond to treatment but instead how MDS is likely to behave over time without treatment.

Lower risk-MDS patients tend to grow and progress slowly. It may not cause many or even severe symptoms for a long time. Hence, less intensive

treatment is frequently used. In contrast, higher-risk MDS is likely to progress more quickly or become acute myeloid leukemia (AML) more quickly without treatment. It may cause more symptoms and health complications in a short amount of time. Thus, more intensive treatment is often required.

### Immunophenotypic assessment of myelodysplastic syndromes by flow cytometry

In this disease, to make a good flow diagnostic utility is necessary to do a gating strategy on CD34<sup>+</sup> blasts with aberrant expression of certain antigens or abnormally high or low expression of normal antigens. The abnormal expression levels of CD13, CD33, CD34, CD117 and CD123 can be seen in this disease, but a decreased expression of CD38 is also useful indicator of MDS. Aberrant expression of CD2, CD5, CD7, CD10, CD19, or CD56 also supports the diagnosis of MDS. Furthermore, absent or markedly increased CD15, CD64 or CD65 expression is an additional sign of other abnormalities. Another important strategy is to check hematogones and plasmacytoid dendritic cells precursors, if there is a decrease number or absence of these cells, is also sign of MDS. It is important to mention that one abnormality by itself it is not sufficient to support the diagnosis of MDS using flow cytometry, but the combination of different aberrations usually  $\geq 3$  can provide sufficient support for the diagnosis.<sup>3</sup>

Abnormal patterns seen on maturing myeloid cells are also of substantial diagnostic utility. Myeloid hypogranulation can be evidenced by side scatter and is a sign of MDS. A decreased expression of CD10, CD15, CD33, CD38, CD64 and CD65 and increased HLA-DR (human leukocyte antigen D related) are also signs of MDS. Similar to the CD34<sup>+</sup> blasts, aberrant expression of CD2, CD5, CD7 and CD56 is also a useful finding.<sup>3</sup>

**Table 5.** Equivalence between different systems to estimate Risk of progression in MDS

	Lower-risk MDS	Higher-risk MDS
IPSS	Low and intermediate 1	Intermediate 2 and high
IPSS-R	Very low, low, intermediate	Intermediate, high, very high
WPSS	Very low, low, intermediate	High, very high

Abnormalities in monocytes gating, can also provide further MDS diagnostic information. Hidalgo et al<sup>3</sup> used a decreased expression of CD45, which can result in blending of the monocyte and granulocyte windows. Increased CD56+ expression (> 25%) is also atypical for monocytes. Additional abnormalities include decreased CD11b, CD13 or CD14.<sup>3</sup>

A consensus statement emphasized the importance of certain findings in supporting a diagnosis of MDS. These, include an increased frequency of CD34<sup>+</sup>, an increased frequency of CD19<sup>-</sup> (> 2%), or an increased proportion of CD38<sup>dim</sup> and CD34<sup>+</sup> cells; abnormal expression of CD5, CD7, or CD56 on progenitor myeloid cells, neutrophils or monocytes; and an aberrant patterns of CD11b/CD16 and CD13/CD16 on granulocytes (the last one, is better known when it's normal as nike pattern). Consequently many authors such as Porwit et al<sup>7</sup> recommended the integration of flow cytometry data findings with the findings from other diagnostic tools in the diagnostic evaluation of MDS.<sup>3</sup>

#### **A worksheet to identify in a quick way patients with MDS according to the morphological criteria of Della-Porta score**

In the Hematology Laboratory of the Clinical Laboratories of Puebla, we designed a worksheet based on the article of Della Porta et al<sup>8</sup> to developed a systematic approach to assess the morphological features of three cell lineages in patients with MDS involving BM and provide the basis to validate flow cytometric data and immunohistochemistry to discuss briefly (**Table 1**).

To start filling out the worksheet, first of all we have to standardize the definition of morphological abnormalities and representative pictures, then we have to start to count the BM smear in the microscope and define the percentage of hematopoietic cells carrying

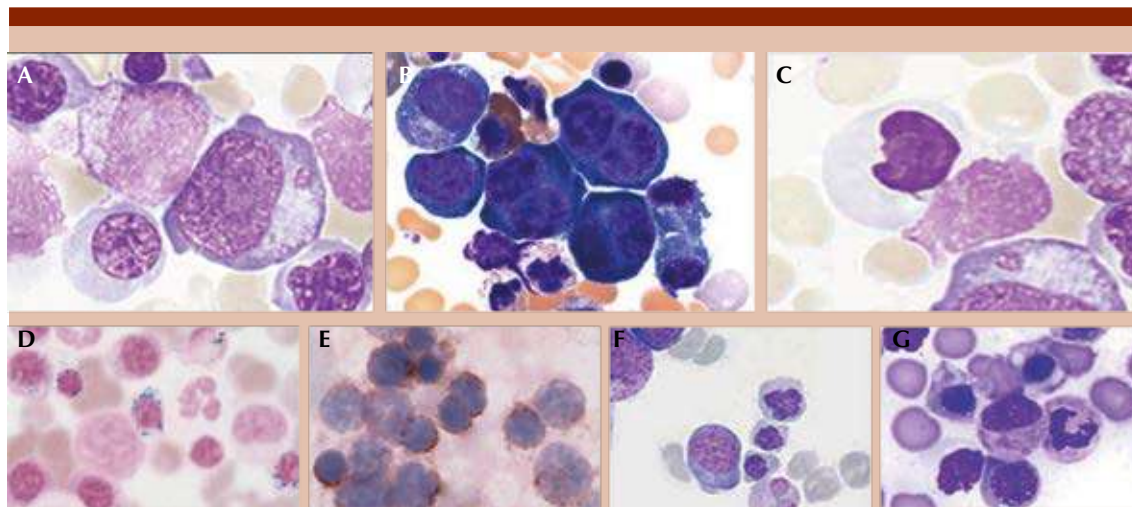
the specific morphological abnormality. To continue with this method, there have to be an inter-observer agreement between two morphologist experts that have evaluated the BM smears samples. Once this is done, the final step is to punctuate the morphological abnormalities found in the BM smear and start to categorize the dysplasia. For the erythroid dysplasia (**Figures 1 and 4**), this is defined by the presence of a score value of more than 3 points (X3) (a minimum of 10% of dysplastic erythroid cells is required to reach a score value X3), for the granulocytic dysplasia (**Figures 2 and 5**), is defined by the presence of a score value X3 (a minimum of 10% of dysplastic granulocytic cells is required to reach a score value X3, with the exception of cases with 45% blasts or with the presence of Auer rods) and finally, the megakaryocytic dysplasia (**Figures 3 and 6**), is defined by the presence of a score value X3; (a minimum of 10% of dysplastic megakaryocytes is required to reach a score value of 3 points, with the exception of cases with 45% micromegakaryocytes).

#### **Differential diagnosis of myelodysplastic syndrome**

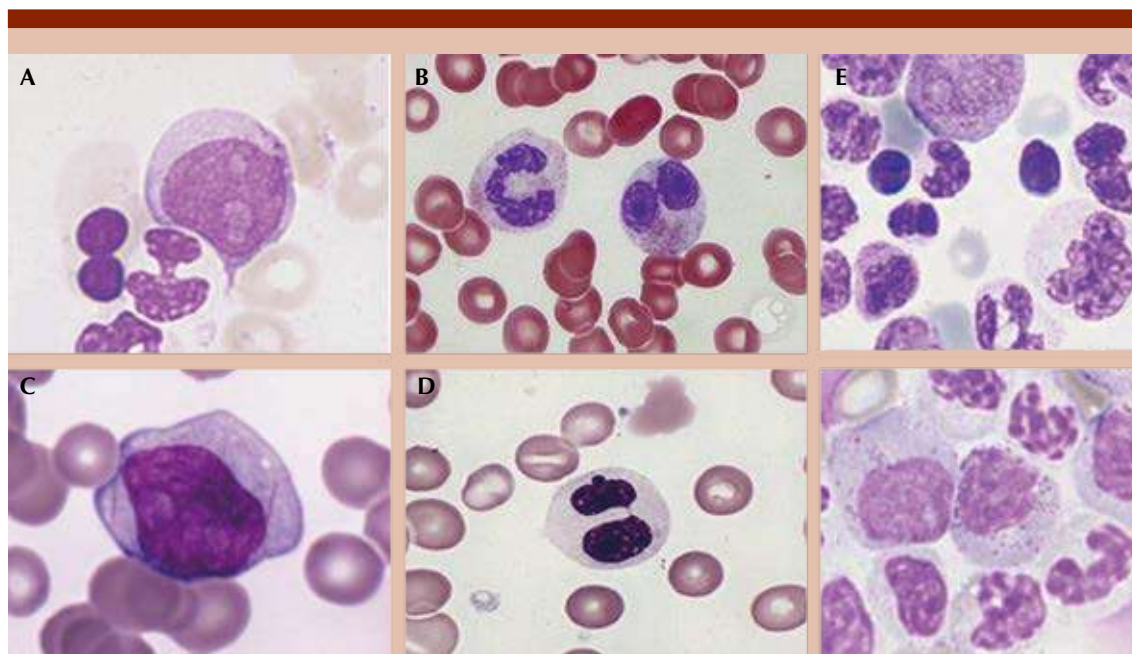
Not all cases of cytopenias or dysplasia should be determined as MDS. There are other determinants that contribute to the definitive diagnosis of this disease, therefore, it is very important to make a differential diagnosis with other illness that present similar abnormalities described in MDS.<sup>9</sup>

Vitamin B12 or folic acid deficiency, congenital dyserythropoietic anemia, viral infections, post-transplant immunosuppressive agents or treatments with granulocyte colony stimulating factors may have some abnormal complications in those described in the MDS should therefore be discarded prior to the definitive diagnosis.<sup>10</sup>

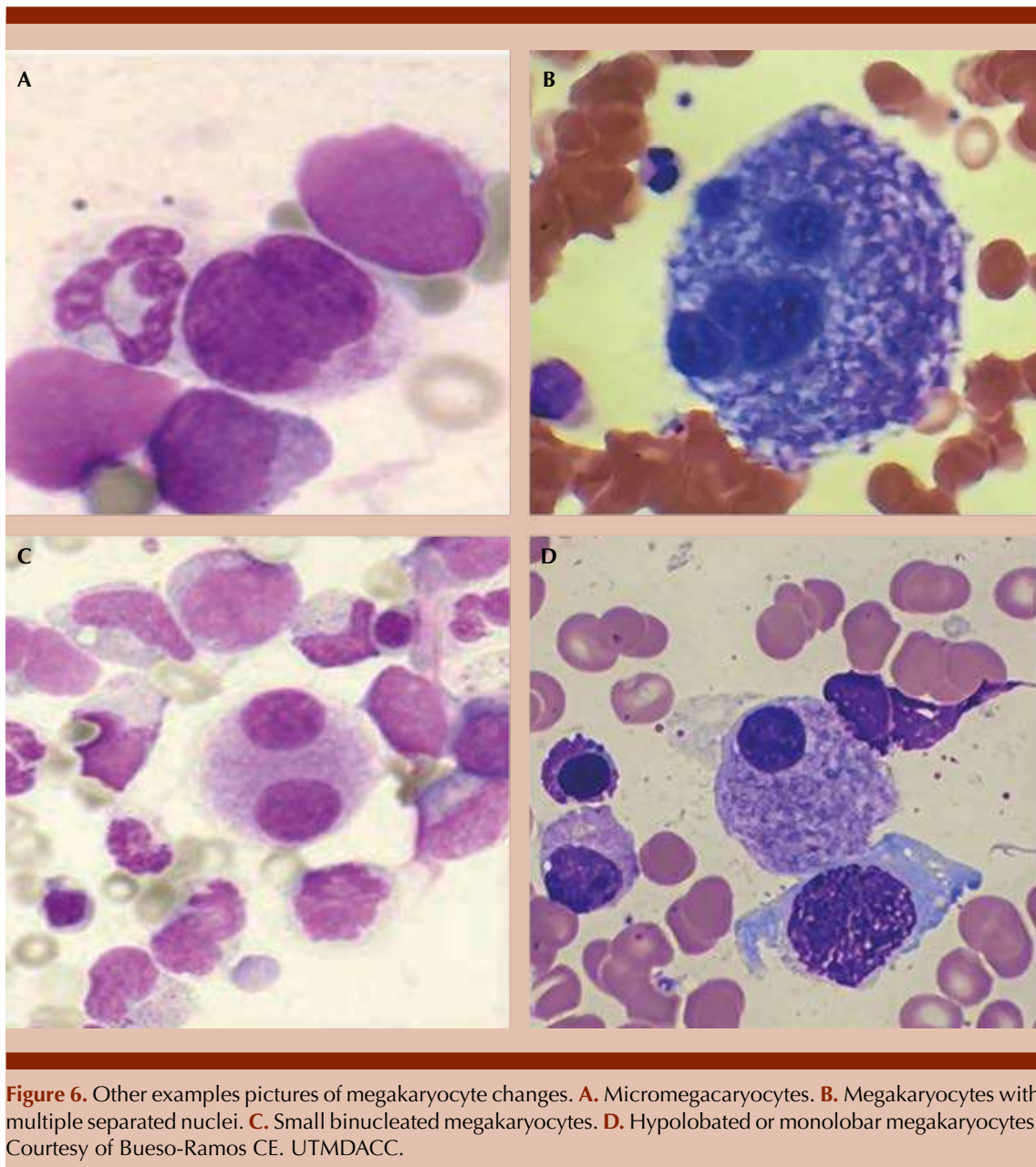




**Figure 4.** Others examples pictures of erythroid lineage changes. **A.** Megaloblastoid changes. **B.** Bi- or multinuclearity. **C.** Pyknosis. **D.** Ring sideroblasts. **E.** Ferritin sideroblasts. **F.** Nuclear lobulation or irregular contours. **G.** Cytoplasmatic fraying. Courtesy of Bueso-Ramos CE. UTMDACC.



**Figure 5.** Other examples pictures of granulocyte lineage changes. **A.** Myeloblasts. **B.** Pseudo Pelger-Huet anomaly. **C.** Auer rods. **D.** Neutrophil hypogranulation. **E.** Abnormal nuclear shape. Courtesy of Bueso-Ramos CE. UTMDACC.



The presence of viral infectious complicates the diagnosis of MDS, an example is reflected in HIV-positive patients; cytopenias and cell morphology are compatible, making MDS as a differential diagnosis, therefore, it is necessary to request starting serological determination.<sup>9,11</sup>

On the other hand, erythroid alterations such as giant precursors, multinucleated, nuclear fragmentation, carrierexis or increase BM sideroblasts, are not specific for dysplasia and are shared with some types of anemias. The identification of an increase percentage of sid-



eroblasts by Perls-Staining may be suggestive of other pathologies, such as hemolytic anemias, megaloblastic anemias or hemosiderosis.<sup>9</sup>

The presence of small megakaryocytes, unilobed with a halo of platelets around it, is considered as one of the elements of the MDS. In patients with 5q deletion, these types of characteristics are frequently observed, which guide the differential diagnosis of MDS with other pathologies.<sup>1,9</sup>

## CONCLUSIONS

Mexico does not have many places with all the resources to make the complete diagnosis for a patient with the probable diagnosis of MDS, due to the non-integrated system of clinical and anatomic pathology laboratories, giving a delay of approximately 7 days between the BM smear and the BM biopsy report. If we apply the worksheet that we designed base on Della-Porta score<sup>8</sup> in the BM smears myelograms, we can identify in early stages the detection of a MDS process.<sup>12</sup>

## REFERENCES

1. Swerdlow SHC, Elias; Harris, Nancy Lee; . WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. The International Agency for Research on Cancer 2017; 4th Edition: 1-482.
2. Della Porta MG. Prognostic models in myelodysplastic syndromes. *The Lancet Haematology* 2015; 2: e229-30. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00110-6
3. Hidalgo-Lopez JE, Kanagal-Shamanna R, Quesada AE, et al. Progress in myelodysplastic syndromes: Clinicopathologic correlations and immune checkpoints. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17s: S16-s25. doi: 10.1016/j.clml.2017.02.022.
4. Society LaL. MDS Subtypes. Rye Brook, New York, United States 2019.
5. Bennett JM. Changes in the Updated 2016: WHO Classification of the myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: 607-9. doi: 10.1016/j.clml.2016.08.005
6. Society LaL. The International Prognostic Scoring System. Rye Brook, New York, United States 2019.
7. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia* 2014; 28: 1793-8. doi: 10.1038/leu.2014.191
8. Della Porta MG, Travaglino E, Boveri E, et al. Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2015; 29: 66-75. doi: 10.1038/leu.2014.161
9. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008; 93: 1712-7. doi: 10.3324/haematol.13405
10. Kesbeh Y, Pakbaz Z. Pernicious anemia: a myelodysplastic syndrome look-alike. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2019; 9: 240-3. doi: 10.1080/20009666.2019.1622382
11. van den Berg H, Scherpbier HJ, Kroes W. Myelodysplastic syndrome in an HIV-1-infected infant. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 385. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-911X\(199905\)32:5%3C385::AID-MPO14%3E3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-911X(199905)32:5%3C385::AID-MPO14%3E3.0.CO;2-R)
12. Zeidan AM, Hu X, Zhu W, et al. Association of provider experience and clinical outcomes in patients with myelodysplastic syndromes receiving hypomethylating agents. *Leuk Lymphoma* 2019: 1-12. doi: 10.1080/10428194.2019.1663423

## Síndrome de lisis tumoral espontánea

### Spontaneous tumor lysis syndrome.

Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre, Pamela Montserrat Castro-Gutiérrez, Fabiola Contreras-Ruiz, Perla Colunga-Pedraza, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-Almaguer

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome de lisis tumoral es una de las emergencias oncológicas más frecuentes. Resulta del desequilibrio hidroelectrolítico y metabólico grave debido al vaciamiento intracelular de iones y metabolitos por destrucción de las células neoplásicas. Las principales alteraciones de laboratorio son hiperuricemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia. Existen dos tipos de manifestación, el síndrome de lisis tumoral inducido, en el que su causa se relaciona con la administración de citorreductores, como quimioterapia y radioterapia, esteroides, inmunomoduladores biológicos y anticuerpos monoclonales, y el síndrome de lisis tumoral espontáneo que sobreviene en una tercera parte de los casos. Se desconoce el mecanismo que lo desencadena, se manifiesta en ausencia de tratamiento y se asocia con mayor mortalidad. Entre las neoplasias hematológicas, el síndrome de lisis tumoral se observa con más frecuencia en leucemias agudas.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 31 años de edad en fase blástica de leucemia granulocítica crónica con síndrome de lisis tumoral espontáneo.

**CONCLUSIONES:** El síndrome de lisis tumoral de aparición espontánea es una complicación potencialmente mortal que se observa en diferentes neoplasias, con mayor frecuencia las hematológicas. Es necesario recordar sus características y sospecharlo para iniciar el tratamiento lo más pronto posible.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de lisis tumoral; leucemia granulocítica crónica; insuficiencia renal.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Tumor lysis syndrome is the most frequent oncological emergency resulting from severe electrolytic and metabolic imbalance due to intracellular emptying of ions and metabolites by the destruction of neoplastic cells. The main laboratory alterations are hyperuricemia, hypercalcemia, hyperphosphatemia, hyperkalemia and hypocalcemia. There are two types of presentations, induced tumor lysis syndrome, in which its etiology is mainly linked to treatment, including chemotherapy and radiotherapy, steroids, biological immunomodulators and monoclonal antibodies, and spontaneous tumor lysis syndrome, observed in a third of cases, in which the pathophysiology remains unknown, but it is presented in the absence of treatment and is associated with a higher mortality. Within hematological malignancies, tumor lysis syndrome is more frequently observed in acute leukemias.

**CLINICAL CASE:** A 31-year-old male patient in the blast phase of chronic granulocytic leukemia presenting with a spontaneous tumor lysis syndrome.

**CONCLUSIONS:** Spontaneous tumor lysis syndrome is a potentially mortal complication observed in different neoplasms, more frequently in hematologic ones. It is necessary to remember its characteristics and suspect it to initiate the treatment as soon as possible.

**KEYWORDS:** Tumor lysis syndrome; Chronic granulocytic leukemia; Kidney failure.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

**Recibido:** 3 de marzo 2020

**Aceptado:** 7 de abril 2020

#### Correspondencia

Cesar Homero Gutiérrez Aguirre  
hematohu@yahoo.com

**Este artículo debe citarse como**  
Gutiérrez-Aguirre CH, Castro-Gutiérrez PM, Contreras-Ruiz F, Colunga-Pedraza P y col. Síndrome de lisis tumoral espontánea. Hematol Méx. 2020; 21 (3): 172-178.  
[http://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i3.4408](http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i3.4408)

## ANTECEDENTES

El síndrome de lisis tumoral es una de las emergencias oncológicas más frecuentes que se distingue por ser potencialmente letal si no se actúa con rapidez.<sup>1,2</sup> Esta complicación metabólica es causada por la destrucción masiva de células neoplásicas y el metabolismo de sus nucleósidos, que resulta en aumento del ácido úrico sérico; además, el vaciamiento intracelular de componentes como fosfato y potasio al torrente sanguíneo causa graves alteraciones en el metabolismo hidroelectrolítico, como hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia. El síndrome de lisis tumoral generalmente se manifiesta en el paciente con diagnóstico de una neoplasia al inicio del tratamiento citorrreductor, ya sea quimioterapia, radioterapia o ambas. Sin embargo, hasta en un tercio de los casos el síndrome de lisis tumoral puede manifestarse de manera espontánea en pacientes que aún no han recibido terapia citotóxica, aunque se desconoce la causa exacta de esta manifestación, algunos autores sugieren que es secundaria a la producción intrínseca de glucocorticoides o hipertermia.<sup>3-5</sup> El síndrome de lisis tumoral se manifiesta con mayor frecuencia en neoplasias hematológicas, que se caracterizan por rápida proliferación celular y alta sensibilidad a medicamentos, como clorambucilo, fludarabina, rituximab, esteroides, inmunomoduladores biológicos y anticuerpos monoclonales.<sup>3,6,7</sup> Las neoplasias hematológicas que más se han asociado con el síndrome de lisis tumoral y que se consideran de alto riesgo son el linfoma no Hodgkin, especialmente el linfoma de Burkitt, la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielóide aguda, y de menor riesgo son la leucemia granulocítica crónica, la leucemia linfoblástica crónica y el mieloma múltiple.<sup>2,7</sup> Con menor frecuencia, el síndrome de lisis tumoral se manifiesta en neoplasias sólidas; sin embargo, en éstas se asocia con mortalidad alta.<sup>8</sup> En estos casos, los factores de riesgo dependen de las caracterís-

ticas de la neoplasia, como la carga tumoral, la existencia de metástasis, y las características del estado del paciente, como su edad y existencia de comorbilidades.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 31 años de edad que acudió a consulta general del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en agosto del 2013 por padecer pérdida de peso aproximado de 7 kg en un mes, síndrome anémico, hipertermia no cuantificada, gingivorragia intermitente, diaforesis nocturna y equimosis en las extremidades. Fue valorado por el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González y se diagnosticó leucemia granulocítica crónica (BCR/ABL por FISH: 98%), en fase acelerada. Se inició tratamiento con imatinib vía oral 400 mg cada 24 horas logrando respuesta hematológica completa, pero no alcanzó respuesta molecular, por lo que se aumentó la dosis de imatinib a 600 mg/día. El paciente tenía mal apego al tratamiento persistiendo con respuesta parcial hasta el 25 de junio de 2015 cuando manifestó una fase blástica linfoide. La citometría de flujo detectó 42% de blastos linfoides B (CD9+, CD10+, CD13débil, CD19+, CD22+, CD33+, CD34+, CD45+, CD123+, CD66c+, CD79acy+). Se inició esquema de quimioterapia contra leucemia linfoblástica aguda con buena respuesta al tratamiento inicial con esteroides, el esquema de inducción terminó el 22 de julio de 2015 y se inició dasatinib 100 mg/día, con lo que permaneció en remisión morfológica, pero con mal apego al tratamiento.

En octubre de 2015 el paciente inició con dolor e inflamación en la región submandibular derecha, con aumento progresivo hasta volverse bilateral, agregándose disfagia a sólidos y dolor abdominal generalizado, por lo que el 10 de noviembre de 2015 decidió acudir al servicio de urgencias en donde se le realizó un ultrasonido de cuello

que evidenció múltiples adenomegalias. En los estudios de laboratorio se encontró creatinina de 7.4 mg/dL (referencia 0.6-1.4 mg/dL), ácido úrico 29.2 mg/dL (referencia 4.8-8.7 mg/dL), fósforo 7 mg/dL (referencia 2.5-4.6 mg/dL), potasio 5.3 mmol/L (referencia 3.5-5.1 mmol/L), calcio 11.1 mg/dL (referencia 8.4-10.2 mg/dL) y albúmina 3.1 g/dL (referencia 3.2-5.5 mg/dL). La biometría hemática demostró leucocitos 88,000/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 9400/mm<sup>3</sup>, linfocitos 61,900/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 7.1 g/dL y plaquetas 8000/mm<sup>3</sup>. Con base en los resultados de laboratorio y frotis de sangre periférica se estableció una recaída de la leucemia granulocítica crónica en fase blástica linfoide y un síndrome de lisis tumoral espontáneo con insuficiencia renal AKIN III (creatinina > 4 mg/dL y diuresis < 0.3 mL/kg/hora). Aunque el alopurinol no tiene efecto en las concentraciones séricas de ácido úrico ya establecidas, sí disminuye su producción, por lo que se inició tratamiento con alopurinol a dosis ajustada al daño renal (100 mg/día), además de hiperhidratación intravenosa, mientras se hacían los preparativos para hemodiálisis; sin embargo, se observó disminución de la creatinina y ácido úrico en las primeras 24 horas, por lo que no fue necesario realizar hemodiálisis. Una vez resuelto el episodio agudo de síndrome de lisis tumoral, se reinició el esquema de quimioterapia contra leucemia linfoblástica aguda, permaneciendo con la hidratación intravenosa y alopurinol a 300 mg/día con buena tolerancia.

## REVISIÓN

El síndrome de lisis tumoral es una emergencia ocasionada por la liberación del contenido de las células neoplásicas que han sido lisadas y que pone en riesgo la vida del paciente. Su fisiopatología es compleja porque su origen implica varios mecanismos en los que participan principalmente los iones intracelulares y los ácidos nucleicos, dando lugar a hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia. Estas

alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico ocasionan disfunción orgánica con manifestaciones principalmente renales, cardíacas y musculares.

Las alteraciones electrolíticas tienen distintas manifestaciones y pueden ocurrir en distinto tiempo del síndrome de lisis tumoral. La hiperpotasemia es la alteración electrolítica más temprana, puede observarse entre 12 y 24 horas después de haber iniciado la lisis tumoral, es sumamente grave y se manifiesta con fatiga, alteraciones electrocardiográficas, arritmias e incluso paro cardíaco súbito.<sup>1,9</sup> Por otra parte, las células neoplásicas contienen cuatro veces más fosfato que las células normales, la liberación masiva de fosfato altera el equilibrio calcio-fósforo, haciendo que el fosfato se cristalice causando obstrucción tubular a nivel renal. La hiperfosfatemia se observa generalmente 24 a 48 horas después de la administración de quimioterapia. En el síndrome de lisis tumoral espontáneo esta alteración no es tan común, probablemente debido a la reutilización del fósforo por la proliferación rápida del tumor antes del inicio de la quimioterapia.<sup>1,6,7</sup> Cuando sobreviene, el fósforo se une al calcio y se precipita en los túbulos renales como fosfato de calcio causando insuficiencia renal aguda. La hipocalcemia generalmente es secundaria a la hiperfosfatemia, inicialmente no causa síntomas; sin embargo, a medida que se acentúa la hipocalcemia puede manifestarse con náuseas, espasmos musculares, tetania, convulsiones, alteración del estado mental y alteraciones electrocardiográficas por arritmias.<sup>2</sup>

La hiperuricemia es el factor más importante en la patogénesis del síndrome de lisis tumoral, es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en estos pacientes. Por lo general, ocurre 48 a 72 horas después de iniciar la quimioterapia. El ambiente de los túbulos colectores se acidifica, favoreciendo que el ácido úrico se cristalice y se deposite como cristales de urato en los túbulos renales, causando obstrucción y daño renal. La

insuficiencia renal aguda es la manifestación más frecuente del síndrome de lisis tumoral.<sup>2</sup> En la fisiopatología del daño renal en el síndrome de lisis tumoral participan varios factores, que incluyen la obstrucción tubular por cristales de fosfato de calcio, de ácido úrico y de xantina, pero también puede observarse nefropatía vasomotora por la hiperuricemia, causada por el efecto proinflamatorio, oxidativo y activador del sistema renina-angiotensina renal.<sup>9</sup>

El riesgo de padecer síndrome de lisis tumoral se relaciona con factores propios del paciente, de la neoplasia de base y del tratamiento citotóxico administrado (**Cuadro 1**).<sup>3,9</sup> La insuficiencia renal crónica en un paciente con una neoplasia hematológica se considera factor de riesgo del síndrome de lisis tumoral. En el **Cuadro 2** se muestra la estadificación del riesgo de acuerdo

con la enfermedad neoplásica de base.<sup>3,9</sup> La probabilidad de padecer síndrome de lisis tumoral en el grupo de neoplasias de bajo riesgo es de 1%, en el grupo de riesgo intermedio es de 1 a 5% y mayor de 5% en el grupo de riesgo alto.<sup>9</sup>

### Diagnóstico

En 1993, Hande y Garrow propusieron un sistema diagnóstico que consideraba principalmente las alteraciones de laboratorio, en el que se requería 25% de aumento del valor basal de los parámetros de laboratorio analizados. Sin embargo, una de las limitaciones al momento del diagnóstico era que los cambios en los estudios de laboratorio debían ocurrir los primeros cuatro días de iniciado el tratamiento, lo que excluía a los pacientes con síndrome de lisis tumoral espontáneo, además, no tomaba en cuenta las manifestaciones clínicas de los pacientes, por lo que no se utiliza con tanta frecuencia.<sup>2</sup>

La clasificación diagnóstica del síndrome de lisis tumoral más utilizada actualmente es la propuesta por Cairo y Bishop en 2004, en este sistema se subdividen dos enfoques diagnósticos, considerando las alteraciones de laboratorio o de acuerdo con las manifestaciones clínicas. En el síndrome de lisis tumoral de laboratorio, no hay manifestaciones clínicas y las alteraciones de laboratorio ocurren en un plazo desde tres días antes hasta siete días después del inicio de la quimioterapia, requiriendo al menos dos criterios bioquímicos para establecer el diagnóstico. En el síndrome de lisis tumoral clínico las alteraciones de laboratorio se acompañan de manifestaciones clínicas y se considera cuando las alteraciones de laboratorio se acompañan de al menos una de las siguientes manifestaciones: creatinina mayor a 1.5 veces el límite superior, arritmia cardíaca, convulsiones o muerte súbita.<sup>2</sup> En el **Cuadro 3** se muestran los criterios diagnósticos para el síndrome de lisis tumoral de laboratorio y el clínico.

**Cuadro 1.** Factores de riesgo de síndrome de lisis tumoral

#### Asociados con el paciente

- Edad avanzada (> 65 años)
- Hepatoesplenomegalia
- Deshidratación

#### Asociados con la enfermedad

- Leucemia linfoblástica aguda
- Linfoma no Hodgkin tipo Burkitt
- Neoplasias sólidas con alta tasa de crecimiento y con mayor sensibilidad a la quimioterapia
- Neoplasias hematológicas con hiperleucocitosis y afectación masiva de la médula ósea

#### Asociados con la bioquímica

- Hiperuricemia
- Hiperpotasemia
- Hiperfosfatemia
- Hipocalcemia
- Hiperleucocitosis
- Deshidrogenasa láctica elevada

#### Asociados con la función renal

- Daño renal previo (nefropatía-insuficiencia renal)
- Hiponatremia
- Diuresis disminuida (< 1 mL/kg/h)
- Hiponatremia

#### Asociados con el tratamiento

- Mayor incidencia: glucocorticoides, citarabina, cisplatino
- Menor incidencia: metrotexato, imatinib, anticuerpos monoclonales y radioterapia

**Cuadro 2.** Clasificación del riesgo de síndrome de lisis tumoral

Tipo de neoplasia	Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin	1. Estadio avanzado de: linfoma de Burkitt linfoma de células B linfoma linfoblástico 2. DHL elevada más de dos veces el valor normal	1. Estadio temprano de: linfoma de Burkitt linfoma de células B linfoma linfoblástico	1. Linfoma no Hodgkin indolente 2. Linfoma MALT 3. Linfoma folicular
Leucemia linfoblástica aguda	1. Leucocitos > 100,000/mm <sup>3</sup> 2. DHL aumentada más de dos veces el valor normal	Leucocitos 50,000-100,000/mm <sup>3</sup>	Leucocitos < 50,000/mm <sup>3</sup>
Leucemia mieloblástica aguda	Leucocitos > 100,000/mm <sup>3</sup>	Leucocitos 25,000-100,000/mm <sup>3</sup> DHL aumentada más de dos veces el valor normal	Leucocitos < 25,000/mm <sup>3</sup>
Otras neoplasias hematológicas		Rápida proliferación celular con rápida respuesta a quimioterapia	Leucemia linfocítica crónica Leucemia granulocítica crónica
Neoplasias sólidas		Metástasis Alta masa tumoral Alta sensibilidad al tratamiento DHL aumentada más de dos veces el valor normal	

DHL: deshidrogenasa láctica.

**Cuadro 3.** Criterios diagnósticos de Cairo y Bishop de síndrome de lisis tumoral

Definición de laboratorio	Definición clínica
Ácido úrico: ≥ 8 mg/dL (≥ 475 mmol/L) o aumento de 25% basal Potasio: ≥ 6 mg/dL (≥ 6 mmol/L) o aumento de 25% basal Fósforo: ≥ 4.5 mg/dL o aumento de 25% basal Calcio corregido: ≤ 7 mg/dL o ≥ 25% de descenso del basal	Creatinina ≥ 1.5 veces límite superior normal (ajustado a la edad) Arritmias/muerte súbita Convulsiones

**Tratamiento**

La parte más importante del tratamiento contra el síndrome de lisis tumoral se refiere a la profilaxis, por lo que de acuerdo con la estadificación de riesgo de cada paciente debe definirse la acción que deberá tomarse. Las medidas profilácticas inician 24 a 48 horas antes de la quimioterapia y hasta 72 horas después e incluyen la hidratación oral y la administración de alopurinol en pacientes en riesgo bajo o hidratación intravenosa y rasburicasa en pacientes en riesgo alto

de síndrome de lisis tumoral. La hidratación debe administrarse con cautela en pacientes de edad avanzada, con daño renal previo o datos de insuficiencia cardiaca, valorando la administración combinada de diurético si es necesario. El enfoque terapéutico del síndrome de lisis tumoral es la reposición de líquidos con el fin de llevar a concentraciones normales los solutos extracelulares mediante la expansión del volumen intravascular, para así incrementar la tasa de filtración glomerular (TFG) aumentando la excreción urinaria de esos solutos. El esquema



de hidratación debe individualizarse de acuerdo con las condiciones del paciente, pero, por lo general, se recomienda administrar 2.5 L/m<sup>2</sup>/día, tratando de mantener la diuresis > 1 mL/kg/h, con vigilancia estrecha para evitar sobrecarga de líquidos.<sup>10</sup>

Con respecto al tratamiento farmacológico del síndrome de lisis tumoral, pueden prescribirse principalmente dos medicamentos: el alopurinol o la rasburicasa.<sup>11</sup> El alopurinol, más útil en la profilaxis que en el tratamiento del síndrome de lisis tumoral, inhibe la enzima xantino-oxidasa, que es responsable de la conversión de hipoxantina y xantina en ácido úrico, degrada la formación de nuevo ácido úrico, pero no tiene efecto en el sintetizado previamente. La inhibición de la xantino-oxidasa tiene como consecuencia aumento en las concentraciones de sus precursores (hipoxantina y xantina) menos solubles, incrementando el riesgo de precipitación de cristales en los riñones causando nefropatía obstructiva. Para reducir este riesgo se recomienda combinar el alopurinol con hidratación e incluso con estrategias de alcalinización de la orina.<sup>2</sup> Otra de sus limitaciones en su administración son las reacciones de hipersensibilidad que se han descrito, como exantema cutáneo y fiebre.<sup>11</sup> La dosis recomendada de alopurinol por vía oral es de 100 mg/m<sup>2</sup>/8 horas, con dosis máxima diaria de 800 mg. En caso de insuficiencia renal grave o la administración concomitante con metotrexato o 6-mercaptopurina, debe ajustarse la dosis.<sup>9</sup>

La rasburicasa es una enzima urato-oxidasa, que cataliza el ácido úrico en alantoína, es más soluble que el ácido úrico en la orina, lo que favorece su excreción y disminuye el riesgo de cristalización. No tiene metabolización hepática ni eliminación renal, por lo que no obstaculiza el citocromo P450 ni los fármacos que se metabolizan por éste. Aparte de metabolizar el ácido úrico y los depósitos de urato, también disminuye las concentraciones de los metabolitos

precursores, como la hipoxantina y la xantina, reduciendo el riesgo de nefropatía obstructiva, aunque está contraindicada en pacientes con asma, en riesgo de hipersensibilidad o con deficiencia de la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa.<sup>9</sup> La rasburicasa es la mejor opción para la profilaxis en los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral porque es más efectiva que el alopurinol (87 vs 66%); sin embargo, este fármaco no está disponible en México y su costo es elevado, por lo que en países en los que está disponible, se prescribe principalmente a pacientes con hipersensibilidad al alopurinol o insuficiencia renal crónica.<sup>12</sup> La rasburicasa está indicada en pacientes en riesgo alto de síndrome de lisis tumoral o que tienen concentraciones de ácido úrico  $\geq 7.5$  mg/dL. Para pacientes en riesgo alto, la dosis recomendada es de 0.2 mg/kg/día y para pacientes en riesgo intermedio o solo con ácido úrico  $\geq 7.5$  mg/dL es de 0.15 mg/kg/día, aunque algunos estudios han demostrado que una dosis única de 6 mg puede ser efectiva.<sup>12</sup>

En el tratamiento del síndrome de lisis tumoral ya establecido, además de las medidas de hidratación y administración de los medicamentos descritos, pueden utilizarse medidas de apoyo, como la alcalinización de la orina y estrategias para disminuir el potasio sérico.

El ácido úrico tiene mayor solubilidad (hasta 15 veces mayor) si se alcaliniza la orina. Para obtener la alcalinización deseada se agregan 40 a 50 mEq de bicarbonato de sodio a cada litro de líquidos administrados para la hidratación con el objetivo de llevar el pH urinario a 6.5. Sin embargo, debe considerarse que existen riesgos si se decide alcalinizar la orina, como la disminución del calcio ionizado, agravando la hipocalcemia de base, también se favorece la precipitación de las sales de calcio y de fosfato en los túbulos renales, lo que puede agravar la insuficiencia renal aguda. Además, algunos estudios no han encontrado ventaja de alcalinizar la orina sobre



utilizar solución salina sin bicarbonato. Por tanto, la alcalinización de la orina no se recomienda de manera general y debe valorarse con cautela de forma individual.<sup>12,13</sup>

Para el tratamiento de la hiperpotasemia, las opciones útiles son la administración intravenosa de dextrosa e insulina (50 mL de dextrosa a 50% combinada con 10 unidades de insulina regular), administración intravenosa de 1 g de gluconato de calcio, administración por nebulización de beta-2-agonistas, como salbutamol o albuterol o uso de hemodiálisis en casos de hiperpotasemia resistente o insuficiencia renal aguda.<sup>12,14</sup>

## CONCLUSIÓN

El síndrome de lisis tumoral de aparición espontánea es una complicación potencialmente mortal que se observa en diferentes neoplasias, con mayor frecuencia las hematológicas. Es necesario recordar sus características y sospecharlo para iniciar el tratamiento lo más pronto posible. En el caso del síndrome secundario a tratamiento, es de suma importancia evaluar el riesgo de cada paciente y utilizar medidas profilácticas.

## REFERENCIAS

1. Ñamendys S, Arredondo J, Plata E, Guevara H, García F, Rivero E, et al. Tumor lysis syndrome in the emergency department: challenges and solutions. *Emerg Med* 2015; 7: 39-44. Doi: 10.2147/OAEM.S73684
2. Belay Y, Yirdaw K, Enawgaw B. Tumor lysis syndrome in patients with hematological malignancies. *J Oncol* 2017. doi: 10.1155/2017/9684909
3. Burgi G, Berutti D, Manzanares W. Síndrome de lisis tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. *Medicina Intensiva* 2011; 35(3): 170-178. DOI: 10.1016/j.medint.2010.07.014
4. Saeed F, Ali M, Ashraf M, Vadsaria K, Siddiqui D. Síndrome de lisis tumoral en niños con cánceres hematológicos: experiencia en un hospital de atención terciaria en Karachi. *J Pak Med Assoc* 2018; 68(11): 1625-1630.
5. Kollathodi S, Parameswaran K, Madhavan L, Kuruvilla S. Hematological malignancies presenting as spontaneous tumor lysis syndrome: A case series. *J Family Med Prim Care* 2018; 7(5): 1116-1119. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_171\_18
6. Gogia A, Raina V, Iqbal N, Murugan V. Síndrome de lisis tumoral espontánea en un paciente con leucemia linfocítica crónica. *Indio J Med Paediatr Oncol* 2014; 35(1): 120. doi: 10.4103 / 0971-5851.133740
7. Adeyinka A, Bashir K. Síndrome de lisis tumoral. StatPearls [Internet]. Brooklyn: 2020. StatPearls Publishing LLC. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518985](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518985)
8. Caravaca-Fontan F, Martínez-Sáenz O, Pampa-Saico S, Olmedo M, Gomis A, Garrido P. Síndrome de lisis tumoral en neoplasias sólidas: características clínicas y pronóstico. *Medicina Clínica* 2017; 148(3): 121-124. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.10.040
9. Calvo-Villas J. Síndrome de lisis tumoral. *Medicina Clínica* 2019; 152(10): 397-404. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.10.029
10. McBride A, Trifilio S, Baxter N, Gregory T, Howard S. Managing tumor lysis syndrome in the era of novel cancer therapies. *J Adv Pract Oncol* 2017; 8: 705-720.
11. Sánchez-Tatay V, López-Castilla J, Carmona-Ponce J, Pérez-Hurtado J, Quiroga-Cantero E, Loscertales-Abril M. Rasburicasa versus alopurinol como tratamiento de la hiperuricemia en el síndrome de lisis tumoral. *Anales de Pediatría* 2010; 72(2): 103-110. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.10.011
12. Mirrakhimov AE, Voore P, Khan M, Ali AM. Tumor lysis syndrome: A clinical review. *World J Crit Care Med* 2015; 4(2): 130-138.
13. Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med* 2010; 363: 954-963.
14. Maxwell AP, Linden K, O'Donnell S, Hamilton PK, McVeigh GE. Management of hyperkalaemia. *J R Coll Physicians Edinb* 2013; 43: 246-251.

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

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

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

1. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, descripciones, dirección para envío de correspondencia al editor.
2. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.

Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución, el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.

3. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración enseguida de las referencias bibliográficas.
4. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo de texto.
5. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
6. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
7. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen se proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
8. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
9. **Texto.** Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se trata de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.

a) **Introducción.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y

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

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

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

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

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

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

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

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

Si tiene dudas puede dirigirse al editor, Dr. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre, al correo [comite\\_editorial@amehac.org](mailto:comite_editorial@amehac.org)

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

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

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

1. Sections are ordered in the following form: page title, structures abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.

2. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.

The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors' identification should be done superscript Arabic numbers.

3. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.

4. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined, in the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.

5. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.

6. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.

7. **Type or articles:** the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research. Editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.

8. **Summary.** The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results and conclusions. Following this, an abstract written in English will be provided.

9. **Abstract.** This is the right translation of the summary to English.

10. **Text.** Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.

a) **Introduction.** Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.

b) **Material and methods.** Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated

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

c) **Results.** Present them following in a logical sentence. Do not repeat data from tables or figures within the text; just emphasize or summarize the pertinent observations.

d) **Discussion.** Emphasize new and important aspects of the study. Do not repeat details in the data or other information previously mentioned in other sections. Explain the meaning of the results and their limitations, including their consequences for future research. Establish the connection of the conclusions with the study objectives and refrain from making general statements and making conclusions without support. Suggest a new hypothesis when it is justified.

e) **References.** Number the references consecutively following the appearance order in the text (identify the references within the text with superscript numbers without parentheses). When the text need punctuation, the reference will be annotated after the pertinent signs. To refer the name of a journal use abbreviations listed every year in the January number of the Index Medicus. The term "personal communication" should not be used. On the other hand, it is allowed to use the expression "in press" when it refers to an already accepted text by some journal, but when the information comes from texts sent to a journal which has not accepted yet, it should be referred to as "non-published observations". All authors should be mentioned when there are six or less, when there are more, add the words *and cols.* (in the case of national authors) or *et al.* (if foreigners). If the cited article is located in a supplement, add suppl X between the volume and the initial page.

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

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

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

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

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

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

12. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

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

If you have any questions, you can contact the editor, Dr. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre, at the email [comite\\_editorial@amehac.org](mailto:comite_editorial@amehac.org)