

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 63** Experiencia de un centro hematológico de la Ciudad de México en un grupo de pacientes con enfermedades benignas y malignas infectados por el virus SARS-CoV-2  
*Carlos Eduardo Quintero-Hernández, Eduardo Edmundo Reynoso-Gómez*
- 69** Manifestaciones bucales en pacientes con anemias hemolíticas hereditarias  
*Paulina Rivera-Salinas, Marco Antonio Rueda-Ventura, Laura Beatriz Isidro-Olán, Efraín Zurita-Zarracino*
- 80** Relación entre la cantidad de células hematopoyéticas infundidas y la recuperación hematológica en trasplante autólogo  
*Ana Laura Varela-Constantino, Gerardo Alexis De la Rosa-Flores, Fernando De la Garza-Salazar, Alan Contreras-Arce, Andrés Gómez-De León, Perla Colunga-Pedraza, Olga Cantú-Rodríguez, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-Almaguer, Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre*

**REVISIONES NARRATIVAS**

- 88** Mutaciones en el gen *CALR* y su papel en el diagnóstico y pronóstico de las neoplasias mieloproliferativas crónicas  
*Ricardo Morales-Herrejón, Víctor Alfredo Pérez-Contreras, Carlos Cortés-Penagos*
- 97** Administración de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19  
*Jaime David Macedo-Reynada, Yanet Ventura-Enríquez*

**CASOS CLÍNICOS**

- 111** Retinitis por citomegalovirus en un paciente con leucemia linfoblástica aguda de células B  
*Tonathiu Rosales-Barajas, Mayra Monserrat Flores-Juárez, Adriana Dávila-Camargo, Diana Mondragón-González, Karla Valerio-Ramírez, Héctor Reyes-Fernández*
- 116** Hemofilia A adquirida autoinmunitaria  
*Eduardo Corona-Rodarte, Fernando García-Hernández, Gretell Henríquez-Santos, Daniela Pérez-Sámano*
- 121** Priapismo como manifestación inicial de leucemia mieloide crónica, una manifestación poco frecuente  
*Regina De Miguel-Ibáñez, Marcos Daniel Sánchez-González, Diana Arlett Herrera-Madrid*

# Revista de **HEMATOLOGÍA**

**Rev Hematol Mex 2021; 22: abril-junio**

## **EDITOR EN JEFE**

Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

## **EDITOR OPERATIVO**

Efreen MONTAÑO-FIGUEROA. Ciudad de México, México

## **EDITORES ASOCIADOS**

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

## **COMITÉ EDITORIAL**

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

## **FUNDADOR**

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL†

## **PRESIDENTE**

Dr. Óscar HERNÁNDEZ-ZAMUDIO

## **VICEPRESIDENTE**

Dr. Luis Antonio MEILLÓN-GARCÍA

## **SECRETARIO**

Dr. Julio Edgar SELVA-PALLARES

## **TESORERO**

Dr. Ignacio Javier AGUIRRE-AGUIRRE

## **VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS**

Dr. Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

## **VOCAL DE MEMBRESÍA**

Dr. Manuel Héctor CASTILLO-RIVERA

## **GERENTE ADMINISTRATIVO**

Nora Monserrat DE LA TEJA-SUÁREZ

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

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

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).

# Beneficio gratuito para para socios AMEH



## AgendaMedic

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

### Propuesta de valor

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

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



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

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

---

**CONTENIDO**

---

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 63 **Experiencia de un centro hematológico de la Ciudad de México en un grupo de pacientes con enfermedades benignas y malignas infectados por el virus SARS-CoV-2**  
*Carlos Eduardo Quintero-Hernández, Eduardo Edmundo Reynoso-Gómez*
- 69 **Manifestaciones bucales en pacientes con anemias hemolíticas hereditarias**  
*Paulina Rivera-Salinas, Marco Antonio Rueda-Ventura, Laura Beatriz Isidro-Olán, Efraín Zurita-Zarracino*
- 80 **Relación entre la cantidad de células hematopoyéticas infundidas y la recuperación hematológica en trasplante autólogo**  
*Ana Laura Varela-Constantino, Gerardo Alexis De la Rosa-Flores, Fernando De la Garza-Salazar, Alan Contreras-Arce, Andrés Gómez-De León, Perla Colunga-Pedraza, Olga Cantú-Rodríguez, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-Almaguer, Cesar Home-ro Gutiérrez-Aguirre*

**REVISIONES NARRATIVAS**

- 88 **Mutaciones en el gen CALR y su papel en el diagnóstico y pronóstico de las neoplasias mieloproliferativas crónicas**  
*Ricardo Morales-Herrejón, Víctor Alfredo Pérez-Contreras, Carlos Cortés-Penagos*
- 97 **Administración de plasma convalescente en pacientes con COVID-19**  
*Jaime David Macedo-Reynada, Yanet Ventura-Enríquez*

**CASOS CLÍNICOS**

- 111 **Retinitis por citomegalovirus en un paciente con leucemia linfoblástica aguda de células B**  
*Tonathiu Rosales-Barajas, Mayra Monserrat Flores-Juárez, Adriana Dávila-Camargo, Diana Mondragón-González, Karla Valerio-Ramírez, Héctor Reyes-Fernández*
- 116 **Hemofilia A adquirida autoinmunitaria**  
*Eduardo Corona-Rodarte, Fernando García-Hernández, Gretell Henríquez-Santos, Daniela Pérez-Sámano*
- 121 **Priapismo como manifestación inicial de leucemia mieloide crónica, una manifestación poco frecuente**  
*Regina de Miguel-Ibáñez, Marcos Daniel Sánchez-González, Diana Arlett Herrera-Madrid*

---

**CONTENTS**

---

**ORIGINAL ARTICLES**

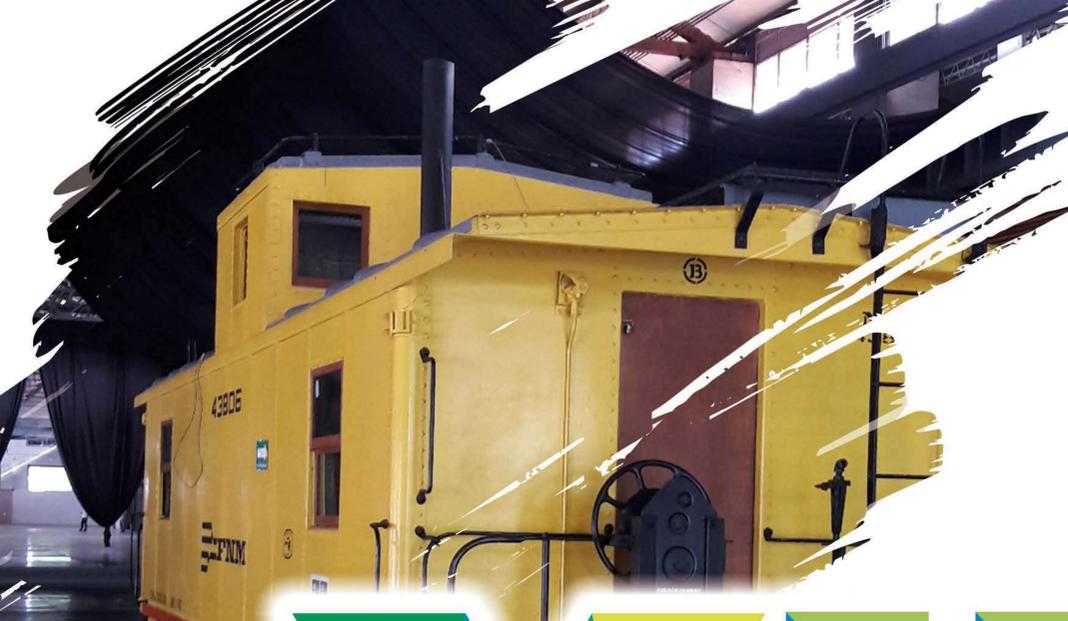
- 63 **Experience at a hematology center of Mexico City in a group of patients with benign and malignant diseases infected by SARS-CoV-2 virus**  
*Carlos Eduardo Quintero-Hernández, Eduardo Edmundo Reynoso-Gómez*
- 69 **Oral manifestations in patients with hereditary hemolytic anemias**  
*Paulina Rivera-Salinas, Marco Antonio Rueda-Ventura, Laura Beatriz Isidro-Olán, Efraín Zurita-Zarracino*
- 80 **Relationship between the amount of hematopoietic cells infused and hematological recovery in autologous transplantation**  
*Ana Laura Varela-Constantino, Gerardo Alexis De la Rosa-Flores, Fernando De la Garza-Salazar, Alan Contreras-Arce, Andrés Gómez-De León, Perla Colunga-Pedraza, Olga Cantú-Rodríguez, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-Almaguer, Cesar Home-ro Gutiérrez-Aguirre*

**NARRATIVE REVIEWS**

- 88 **Mutations in CALR gene and its role in the diagnosis and prognosis of chronic myeloproliferative neoplasms**  
*Ricardo Morales-Herrejón, Víctor Alfredo Pérez-Contreras, Carlos Cortés-Penagos*
- 97 **Administration of convalescent plasma in patients with COVID-19**  
*Jaime David Macedo-Reynada, Yanet Ventura-Enríquez*

**CLINICAL CASES**

- 111 **Cytomegalovirus retinitis in a B-cell acute lymphoblastic leukemia patient**  
*Tonathiu Rosales-Barajas, Mayra Monserrat Flores-Juárez, Adriana Dávila-Camargo, Diana Mondragón-González, Karla Valerio-Ramírez, Héctor Reyes-Fernández*
- 116 **Autoimmune acquired hemophilia A**  
*Eduardo Corona-Rodarte, Fernando García-Hernández, Gretell Henríquez-Santos, Daniela Pérez-Sámano*
- 121 **Priapism as the initial manifestation of chronic myeloid leukemia, a rare presentation**  
*Regina de Miguel-Ibáñez, Marcos Daniel Sánchez-González, Diana Arlett Herrera-Madrid*



# Congreso Nacional de Hematología

AGRUPACIÓN MEXICANA PARA EL ESTUDIO DE LA HEMATOLOGÍA, A.C.

# 2021

del 26 al 30 octubre • Aguascalientes, AGS.



FORMATO HÍBRIDO  
PRESENCIAL / ONLINE

SEDE:



FICOTRECE  
FIDEICOMISO COMPLEJO  
TRES CENTURIAS

Contigo al 100



\*Catedral Basílica de Nuestra Señora de la Asunción de Aguascalientes.



Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A.C.  
San Francisco # 1626 Desp.406 Col. Del Valle  
Del. B. Juárez. C.P. 03100 México, D.F.  
Tel. + 52 (55) 5524 1112 Tel. + 52 (55) 5534 1856.



CONGRESOS INCENTIVOS Y CONVENCIONES  
+52(55) 5171 1380 / 5582 1286

Consulte la revista



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

<https://revistadehematologia.org.mx>



[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i2.5525](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.5525)

## Experiencia de un centro hematológico de la Ciudad de México en un grupo de pacientes con enfermedades benignas y malignas infectados por el virus SARS-CoV-2

Experience at a hematology center of Mexico City in a group of patients with benign and malignant diseases infected by SARS-CoV-2 virus.

Carlos Eduardo Quintero-Hernández,<sup>1</sup> Eduardo Edmundo Reynoso-Gómez<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** Para los hematólogos la pandemia de COVID-19 ha generado incertidumbre respecto a los desenlaces de nuestros pacientes y la manera de realizar o modificar nuestras intervenciones terapéuticas. Varios estudios retrospectivos muestran mayor mortalidad en pacientes con malignidades hematológicas.

**OBJETIVO:** Comunicar nuestra experiencia en un centro de hemato-oncología en la Ciudad de México en pacientes con COVID-19.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Análisis descriptivo de pacientes con enfermedades hematológicas benignas y malignas con diagnóstico de COVID-19 realizado de marzo de 2020 a febrero de 2021 en un centro hemato-oncológico de la Ciudad de México.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 18 pacientes infectados, la mayoría mujeres, con mediana de edad de 49.5 años. Diez pacientes tenían enfermedades malignas y 10 recibían tratamiento activo. Tres requirieron hospitalización. De los que requirieron estudios de imagen, 13 tuvieron neumonía documentada. Los hallazgos hematológicos fueron: linfopenia (n = 3), trombocitopenia (n = 3) y anemia (n = 1). Solamente un paciente falleció.

**CONCLUSIONES:** La mortalidad en pacientes con malignidad hematológica, una vez contraída la infección, es mayor que en la población general. El tratamiento activo de las enfermedades hematológicas no parece tener efecto en la mortalidad y, dado su beneficio, creemos que no se justifica suspenderlo o atrasarlo en todos los casos.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; enfermedades hematológicas; linfopenia; trombocitopenia; anemia.

### Abstract

**BACKGROUND:** COVID-19 outbreak has generated uncertainty about the outcome of patients with hematological disorders and concern about therapeutic interventions could aggravate the risk of contagiousness. Multiple retrospective analyses have shown a higher mortality rate for individuals with hematological malignancies.

**OBJECTIVE:** To communicate our experience in an hemato-oncological center of Mexico City in patients with COVID-19.

**MATERIALS AND METHODS:** A descriptive analysis of patients with benign and malignant hematological diseases with the diagnosis of COVID-19 performed from March 2020 to February 2021 in an outpatient hemato-oncology center in Mexico City.

<sup>1</sup> Medicina Interna, Hospital Español de México, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Centro de Especialidades Hemato-Oncológicas (CEDEHO), Ciudad de México.

**Recibido:** abril 2021

**Aceptado:** junio 2021

### Correspondencia

Carlos Eduardo Quintero Hernández  
eduardoedmundo@gmail.com  
carlos.quintero3e@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Quintero-Hernández CE, Reynoso-Gómez EE. Experiencia de un centro hematológico de la Ciudad de México en un grupo de pacientes con enfermedades benignas y malignas infectados por el virus SARS-CoV-2. Hematol Méx. 2021 abril-junio; 22 (2): 63-68.

**RESULTS:** Eighteen patients were infected, most of them women, with a median age of 49.5 years. Ten patients had a malignant condition and 10 received an active treatment. Three required admission to hospital. Of those requiring imaging studies, 13 had a documented pneumonia. Hematological findings with prognostic implication were: lymphopenia (n = 3), thrombocytopenia (n = 3) and anemia (n = 1). Only one patient died.

**CONCLUSIONS:** COVID-19 mortality rate in patients with hematologic malignancy is higher than in general population. Active treatment of these conditions does not necessarily increase mortality and as it might improve the outcome of the hematological disease, we believe it is not always justified to stop or delay it.

**KEYWORDS:** COVID-19; Hematological diseases; Lymphopenia; Thrombocytopenia; Anemia.

## ANTECEDENTES

Desde el inicio de la pandemia por el virus SARS-CoV-2, los oncólogos y hematólogos de todo el mundo comenzamos a interrogarnos si los pacientes con enfermedades hematológicas serían más susceptibles de contagiarse por este virus, si en caso de infectarse, la severidad sería mayor y la evolución más desfavorable y también, si el tratamiento de su enfermedad hematológica podría empeorar su pronóstico, y por tanto, si deberíamos posponer nuestras intervenciones terapéuticas.

Se han publicado varios estudios, todos ellos retrospectivos,<sup>1-4</sup> que han intentado responder a estas interrogantes. Uno efectuado en 66 centros en Italia investigó una cohorte de casi 32,000 pacientes, de los que 536 resultaron infectados, el 84% requirió hospitalización y la mortalidad fue del 37%.<sup>1</sup> Al compararse con enfermos de la población general de Italia, la mortalidad fue mayor significativamente en todos los grupos etarios. La edad avanzada, la severidad del cuadro de COVID-19 y las enfermedades más agresivas, como leucemia mieloide aguda, mie-

loma múltiple y linfomas agresivos e indolentes fueron predictores de mortalidad de manera estadísticamente significativa. Se observó que haber recibido tratamiento en tiempo cercano a enfermar de COVID-19 no se asoció con mayor mortalidad.<sup>1</sup> En un estudio español de 491 pacientes con enfermedades malignas hematológicas en 19 centros, la mitad de ellos recibía tratamiento al contraer la infección, el 89% de los pacientes tuvieron que ser hospitalizados y la mortalidad fue del 36%.<sup>2</sup> En el análisis multivariado los factores predictivos de mortalidad fueron: edad mayor de 70 años, ECOG > 2, PCR > 11, DHL elevada y plaquetas < 40,000, hallazgos similares a los de pacientes infectados por COVID-19 sin enfermedades hematológicas. Padecer una neoplasia mieloide, comorbilidades y enfermedad progresiva también predijeron mayor mortalidad.<sup>2</sup> Curiosamente, haber recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos resultó ser un factor pronóstico favorable.<sup>2</sup> En una cohorte en Turquía, 740 pacientes con enfermedades hematológicas malignas infectados por el virus SARS-CoV-2 fueron adecuadamente pareados con pacientes sin enfermedades hematológicas, se encontró que de manera

estadísticamente significativa los primeros tuvieron cuadros más severos, requirieron con más frecuencia ventilación mecánica y cuidados intensivos, la diferencia en la mortalidad fue de casi el doble (13.8 vs 6.8%).<sup>3</sup> Por último, en un metanálisis de 34 estudios en adultos y 5 en niños, que incluyó a 3377 pacientes con enfermedades hematológicas malignas e infección por SARS-CoV-2, el riesgo global de admisión a la UCI fue del 21%, el de ventilación mecánica del 17%, la mortalidad global del 34%, en el subanálisis para los hospitalizados resultó del 39%, y el factor determinante fue la edad mayor de 60 años. También se analizó si haber recibido tratamiento hematológico en un periodo menor a tres meses antes del contagio tenía algún efecto en la mortalidad y no se encontró asociación.<sup>4</sup>

El objetivo de este artículo es comunicar nuestra experiencia en un centro de hemato-oncología en la Ciudad de México en pacientes con COVID-19.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis descriptivo de pacientes atendidos en un centro de hemato-oncología en la Ciudad de México de marzo de 2020 a febrero de 2021. El seguimiento de los individuos, una vez conocido el diagnóstico de COVID-19 y confirmado por PCR en la totalidad de los casos, se hizo por teleconferencia, recabando la información clínica, de laboratorio y gabinete de cada paciente.

## RESULTADOS

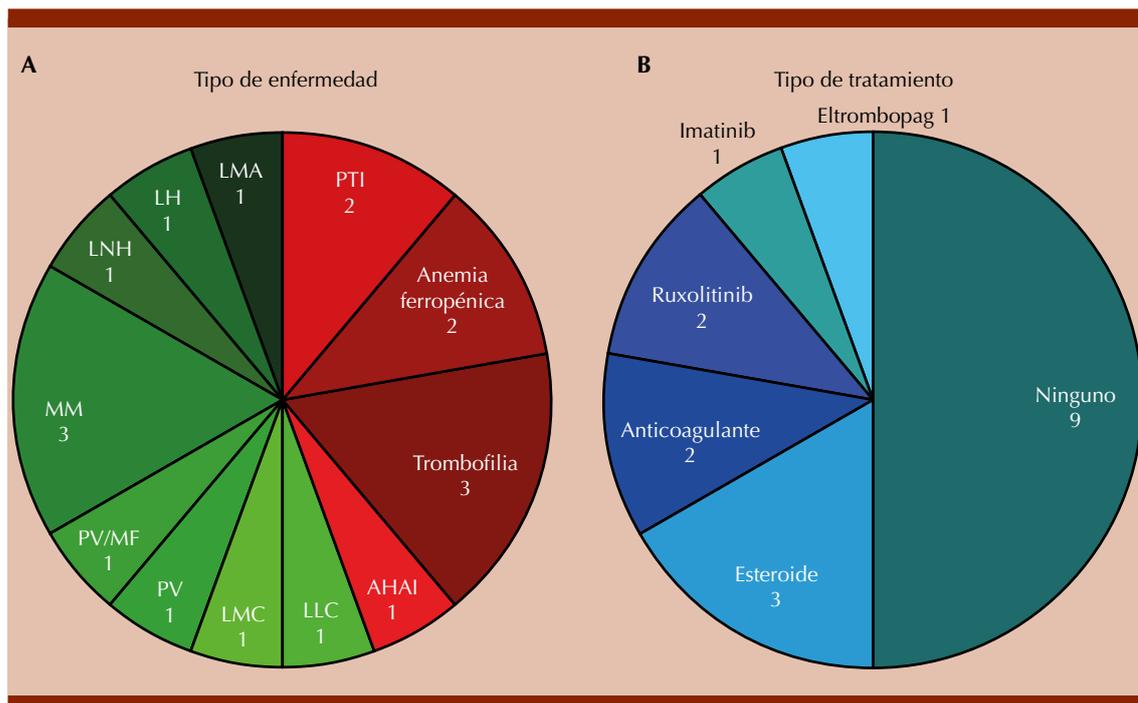
En nuestro periodo de análisis, 18 pacientes resultaron infectados con el virus SARS-CoV-2, 11 mujeres y 7 hombres. La mediana de edad fue de 49.5 años (25 a 91 años), 5 de ellos mayores de 60 años. Diez padecían enfermedades malignas y 8 benignas, las benignas incluyeron púrpura trombocitopénica inmunitaria, anemia ferropénica, trombofilias y anemia hemolítica autoinmunitaria; mientras que entre las ma-

lignas encontramos leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, policitemia vera, mielofibrosis, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma de la zona marginal y leucemia mieloide aguda (**Figura 1A**). Diez de ellos con enfermedad activa y 8 con enfermedad no activa o en remisión. Diez recibían tratamiento contra su padecimiento hematológico. De los pacientes que estaban en tratamiento, 3 recibían prednisona, 2 recibían además hidroxicloroquina; 2 anticoagulante oral; 2 ruxolitinib; uno imatinib y uno eltrombopag. **Figura 1B**

Todos tenían síntomas de COVID-19, a excepción de uno. Tres requirieron ser hospitalizados (16.6%); sin embargo, uno de ellos no lo consiguió por la poca disponibilidad de servicios, y de ellos, uno ingresó a unidad de cuidados intensivos; el resto pudo tratarse de manera ambulatoria exitosamente. Ocho pacientes requirieron por su cuadro clínico un estudio de imagen, de los que 6 tenían hallazgos compatibles con neumonía. En cuanto a los datos de la biometría hemática, 3 pacientes tenían linfopenia, 3 trombocitopenia y solamente una paciente tenía anemia, ninguno de los individuos tenía neutropenia al momento del diagnóstico. En cuanto al tratamiento contra la infección por SARS-CoV-2, 5 pacientes solamente recibieron medicamentos sintomáticos, 7 recibieron antibiótico, 6 dexametasona como tratamiento contra neumonitis y 5 enoxaparina. Uno de los pacientes falleció debido a la infección por SARS-CoV-2. Las características demográficas se resumen en el **Cuadro 1**.

## DISCUSIÓN

Hay poca información de la evolución clínica de pacientes con COVID-19 y enfermedades hematológicas porque la mayor parte son reportes de casos.<sup>5,6</sup> En un estudio de cohorte efectuado en 2 centros en Wuhan se documentó que los pacientes con neoplasias hematológicas tenían tasas similares de infección por COVID-19 a las del



**Figura 1. A.** Descripción de las enfermedades hematológicas de los pacientes incluidos en el estudio. **B.** Tratamiento que recibían los pacientes por enfermedad hematológica, 2 pacientes del conjunto de esteroide recibían además hidroxicloroquina y una de ellas también azatioprina. PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; AHAI: anemia hemolítica autoinmunitaria; LLC: leucemia linfocítica crónica; LMC: leucemia mieloide crónica; PV: policitemia vera; MF: mielofibrosis; MM: mieloma múltiple; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma de Hodgkin; LMA: leucemia mieloide aguda.

personal sanitario que atendía a estos enfermos; sin embargo, tuvieron enfermedad más severa y mayor tasa de mortalidad (62 vs 0%).<sup>7</sup> Girmenia y su grupo en Roma, Italia, reportaron un estudio que reunió a pacientes con enfermedades hematológicas benignas y malignas y no encontraron diferencia significativa entre la tasa de infección por COVID-19 en estos enfermos y la de la población de la región de Lazio: 0.24 vs 0.12%, respectivamente y, aun entre los enfermos mayores de 60 años, esta prevalencia fue del 0.20%, similar a la de la población general de la región.<sup>8</sup> Con nuestra experiencia no podemos contestar la pregunta del riesgo en pacientes con enfermedades hematológicas porque no tenemos un grupo control ni el número total de enfermos en riesgo. Nos da la impresión de que la tasa de infección

por SARS-CoV-2 es baja en nuestra población de pacientes y esto podría explicarse, en parte, por las medidas adoptadas en el centro, como evitar las citas no indispensables, implementar teleconferencias, así como los cuidados de prevención estrictos que se implementaron tempranamente al ingresar a nuestra unidad ambulatoria.

Es de nuestro conocimiento que la mortalidad estimada por COVID-19 en pacientes con enfermedades hematológicas varía del 34 al 39%, es decir, es mucho mayor que en la población general; sin embargo, en nuestro grupo solamente un paciente falleció, un hombre de 74 años que padecía mieloma múltiple en recaída y que estaba en tratamiento activo; otro factor importante en este caso fue el retraso en la im-

**Cuadro 1.** Descripción demográfica de pacientes atendidos en un centro hematológico, infectados por SARS-CoV-2

Características demográficas	
Edad	Mediana 49.5 años (25-91)
Sexo	
Femenino	11
Masculino	7
Tipo de enfermedad hematológica	
Benigna	8
Maligna	10
Estado de la enfermedad	
Enfermedad activa	10
Enfermedad no activa	8
Estudios de imagen (tomografía)	
Con neumonía adquirida en la comunidad	6
Sin neumonía adquirida en la comunidad	2
Sin estudio	10
Biometría hemática*	
Linfocitos	2051 x 10 <sup>3</sup> (0.7-12.7 x 10 <sup>3</sup> )
Plaquetas	215 x 10 <sup>6</sup> (26-352 x 10 <sup>6</sup> )
Neutrófilos	4764 x 10 <sup>3</sup> (2.4-10.9 x 10 <sup>3</sup> )
Hemoglobina	14.5 g/dL (8.7-17 g/dL)
Tratamiento	
Hospitalizados	3 <sup>†</sup>
Ambulatorios	15
Tratamiento contra COVID-19	
Esteroide	6
Anticoagulante	5
Antibiótico	7
Sintomático	5
No especificado	4

\* Valores promedio de hallagos de laboratorio, entre paréntesis los intervalos encontrados.

† Un paciente requería hospitalización, pero no pudo ingresar a ningún centro por falta de disponibilidad.

plementación de tratamiento debido a la falta de disponibilidad hospitalaria, esta problemática ha sido un factor que desde el comienzo de la pandemia ha repercutido en la mortalidad por esta enfermedad.

Llama nuestra atención que, a pesar de tratarse de pacientes con una enfermedad hematológica de base, la mortalidad fuese tan baja. Podríamos explicar esto debido a la mayor proporción de padecimientos benignos y mieloproliferativos crónicos en nuestra serie, así como de la mediana de edad menor que la reportada en estudios anteriores. Sin embargo, teníamos pacientes clínicamente frágiles, la de mayor edad, 91 años, con mieloma múltiple cuyo tratamiento se había suspendido solo 6 meses antes del inicio de la pandemia durante una hospitalización por una cirugía ortopédica. Es posible que el enfoque individualizado y el seguimiento acucioso de los enfermos con estas enfermedades repercuta en su mejor evolución.

Consideramos que los tratamientos indispensables no necesariamente deben detenerse o diferirse, pues no parecen influir negativamente en los resultados en pacientes con enfermedades hematológicas, incluso, alguno de los tratamientos pudieran tener un efecto beneficioso. Un ejemplo es el caso de una mujer de 77 años con policitemia vera de larga evolución, en fase de mielofibrosis, dependiente de transfusiones, con sobrecarga de hierro, que tuvo neumonía clínica y radiológicamente documentada, y que con todo esto se trató exitosamente de manera ambulatoria. Ella recibía ruxolitinib y existen reportes de casos y controles como uso compasivo en pacientes cuya gravedad ameritaba terapia intensiva con resultados alentadores.<sup>9,10</sup> Un reporte mexicano reciente mostró resultados favorables en mejoría clínica y menor tiempo de hospitalización, así como ningún fallecimiento en el grupo tratado con ruxolitinib vs 3 muertes en el grupo control.<sup>11</sup>

Reconocemos de manera clara los sesgos de nuestro análisis debido al pequeño número de pacientes y las características de la población comentadas; sin embargo, consideramos que esta información puede contribuir al mejor entendimiento de todas estas interrogantes en pacientes hematológicos infectados por COVID-19 en nuestra población mexicana.

## CONCLUSIONES

Las enfermedades hematológicas, benignas o malignas, no parecen por sí mismas tener gran influencia en contraer la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, una vez contraída la infección, la mortalidad en estos pacientes es mayor y los factores que contribuyen de manera más importante son la edad y el estado funcional. Recibir tratamiento de manera activa no necesariamente influye en la mortalidad y pudiera en algunos casos conservar su beneficio, por lo que consideramos que no se justifica en todos los casos diferir o suspender el tratamiento hematológico si éste está indicado.

## REFERENCIAS

1. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020; 7: e737-45. doi. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30251-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9).
2. De Ramon C, Hernandez-Rivas J, Rodriguez-Garcia JA, Ocio E, et al. (2020, December) Impact of Sars-CoV2 Infection on 491 hematological patients: The Ecovidehe Multicenter Study. Poster en ASH 2020.
3. Yigenoglu TN, Ata N, Altuntas F, Basci S, et al. The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy. *J Med Virol*. 2021; 93 (2): 1099-1104. doi. [10.1002/jmv.26404](https://doi.org/10.1002/jmv.26404)
4. Vijenthira A, Gong I, Fox A, Booth S, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood* 2020; 136: 2881-2892. doi. [10.1182/blood.2020008824](https://doi.org/10.1182/blood.2020008824).
5. Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv* 2020; 4 (7): 1307-10. doi. [10.1182/bloodadvances.2020001907](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001907).
6. Farmer I, Okikiolu J, Steel M, Wanniarachchi C, et al. Acute promyelocytic leukaemia lying under the mask of COVID-19-a diagnostic and therapeutic conundrum. *Br J Haematol* 2020; 190 (4): e248-e250. doi. [10.1111/bjh.16864](https://doi.org/10.1111/bjh.16864).
7. He W, Chen L, Chen L, Yuan G, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia* 2020; 34 (6): 1637-45.
8. Girmenia C, Gentile G, Micozzi A, Petrucci L, et al. COVID-19 in patients with hematologic disorders undergoing therapy: perspective of a large referral hematology center in Rome. *Acta Haematol* 2020; 143: 574-582. <https://doi.org/10.1159/000510769>.
9. Vanucchi A, Sordi B, Morettini A, Nozzoli C, et al. Compassionate use of Jak1/2 inhibitor ruxolitinib for severe COVID 19: a prospective observational study. *Leukemia* 2021; 35 (4): 1121-1133.
10. Cao Y, Wei J, Zou J, Jiang T, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 137-146.e3. doi. [10.1016/j.jaci.2020.05.019](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019).
11. Ovilla-Martínez R, Cota-Rangel X, Baez-Islas P. Ruxolitinib como tratamiento contra el COVID-19 en población mexicana. *Rev Hematol Mex* 2020; 21 (4): 195-204.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i2.5494](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.5494)

## Oral manifestations in patients with hereditary hemolytic anemias.

### Manifestaciones bucales en pacientes con anemias hemolíticas hereditarias

Paulina Rivera-Salinas,<sup>1</sup> Marco Antonio Rueda-Ventura,<sup>2,4</sup> Laura Beatriz Isidro-Olán,<sup>2</sup> Efraín Zurita-Zarracino<sup>3,5</sup>

#### Abstract

**BACKGROUND:** Hereditary hemolytic anemias are due to structural defects of the membrane as in the molecular content of erythrocyte hemoglobin, which leads to premature death. Among the most frequent hemolytic anemias is sickle cell anemia, hereditary spherocytosis and thalassemia.

**OBJECTIVE:** To know the oral manifestations in patients with hereditary hemolytic anemias for an early diagnosis and personalized stomatological care.

**MATERIALS AND METHODS:** A prospective, observational, cross-sectional, descriptive study was carried out at the Regional Hospital of High Specialty of the Child Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Villahermosa, Tabasco, Mexico, in children who attended the hematology and odontopediatrics services of external consultation in the afternoon shift, during the period of June 4<sup>th</sup> to August 8<sup>th</sup>, 2019. An *ad hoc* instrument was designed consisting of three sections, the first to investigate sociodemographic data, a second to know the hematological diagnosis and a third to explore oral manifestations.

**RESULTS:** A total of 10 children and adolescents whose ages ranged from 1 to 13 years were examined; 5 of them belonged to the male sex; of the hereditary hematologic disorders 5/10 had sickle cell anemia and 5/10 hereditary spherocytosis. The most common manifestations were pale mucous membranes, multiple caries, hypomineralization, paleness and jaundice of teguments.

**CONCLUSIONS:** The dentist surgeon must know the oral manifestations in these types of patients, to provide personalized stomatological care according to their needs without jeopardizing their general health.

**KEYWORDS:** Hemolytic anemia; Sickle cell anemia; Spherocytosis; Thalassemia; Hypomineralization.

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Las anemias hemolíticas hereditarias se deben a defectos estructurales de la membrana como en el contenido molecular de hemoglobina eritrocitaria, lo que conduce a la muerte prematura. Entre las anemias hemolíticas más frecuentes están la anemia falciforme, la esferocitosis hereditaria y la talasemia.

**OBJETIVO:** Conocer las manifestaciones bucales en pacientes con anemias hemolíticas hereditarias para establecer el diagnóstico de manera temprana y dar atención estomatológica personalizada.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo efectuado en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Villahermosa, Tabasco, México, en niños que asistieron a los servicios de Hematología y Odontopediatría de consulta externa en el turno de la tarde, durante el periodo del 4 de junio al 8 de agosto de 2019. Se diseñó un instrumento *ad hoc* que constaba de tres secciones, la primera para investigar datos sociodemográficos, la segunda para conocer el diagnóstico hematológico y la tercera para explorar las manifestaciones orales.

<sup>1</sup> Student of Dentistry College.

<sup>2</sup> Research Professors of Dentistry College.

<sup>3</sup> Research Professor of Medicine College.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tabasco, México.

<sup>4</sup> Pediatric Stomatologist.

<sup>5</sup> Pediatric Hematologist.

Hospital de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Villahermosa, Tabasco, México.

**Received:** March 2021

**Accepted:** May 2021

#### Correspondence

Rueda Ventura Marco Antonio  
ruedaven@hotmail.com

**This article must be quoted:** Rivera-Salinas P, Rueda-Ventura MA, Isidro-Olán LB, Zurita-Zarracino E. Oral manifestations in patients with hereditary hemolytic anemias. Hematol Méx. 2021 April-June; 22 (2): 69-79.

**RESULTADOS:** Se examinaron 10 niños y adolescentes cuyas edades variaron entre 1 y 13 años; 5 de ellos pertenecían al sexo masculino; de los trastornos hematológicos hereditarios, 5/10 tenían anemia de células falciformes y 5/10 esferocitosis hereditaria. Las manifestaciones más frecuentes fueron mucosas pálidas, caries múltiple, hipomineralización, palidez e ictericia de los tegumentos.

**CONCLUSIONES:** El cirujano dentista debe conocer las manifestaciones bucales en este tipo de pacientes para proporcionar una atención estomatológica personalizada de acuerdo con sus necesidades sin poner en riesgo su salud general.

**PALABRAS CLAVE:** Anemia hemolítica; anemia falciforme; esferocitosis; talasemia; hipomineralización.

## BACKGROUND

Hereditary hemolytic anemias are due to structural defects of the membrane as in the molecular content of erythrocyte hemoglobin, which leads to premature death. Hemolytic anemias are characterized by a decrease in the red blood cells life of less than 120 days, with an increase in erythropoiesis at medullar level, causing an increase in reticulocytes peripheral blood.<sup>1</sup>

Among the most frequent hemolytic anemias are sickle cell anemias, hereditary spherocytosis (HS) and thalassemia of the  $\alpha$  or  $\beta$  chains, with some predominance in beta-thalassemia. Hemoglobinopathies represent a problem in the 229 countries considered, representing 71%, in which 89% of all births occur. Globally, 7% of pregnant women are carriers of beta or alpha zero thalassemia or hemoglobin S, C, D, Punjab or E, and more than 1% of couples are at risk.<sup>2</sup>

Sickle cell anemia is highly prevalent in some regions of Africa, Asia and America. Sickle cell anemia affects 1/365 African-American and 1/16,300 Hispanic American.<sup>3</sup> The prevalence of hemoglobin S (HbS) in black and negroid popula-

tion of Latin America is variable, in the case of Brazil it is 6.2%, Colombia 11.9%, Costa Rica 8.1%, Cuba 6.1%, Mexico 11.2%, Panama 16% and Honduras 10%.<sup>4</sup> HS is the most frequent hereditary hemolytic anemia in the world, is particularly frequent in Northern Europe, with a prevalence of 1/500 and an incidence of 1/2,000 in Caucasian population.<sup>5</sup>

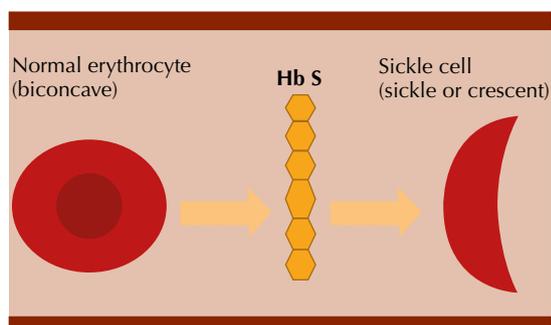
In Mexico, 30% of patients with suspected hemolytic anemia have HS.<sup>6</sup> Also there is a hemoglobinopathies' prevalence of 12.5% to 26.1%, where  $\beta$ -thalassemia and HS are the most frequent findings.<sup>7</sup>

Patients with this type of hemoglobinopathies have hemolytic changes that can influence their oral cavity and cause damage to their oral health as well as their general health. Dentist must know clinical signs of these disorders to apply preventive and personalized dental care according to their needs. Sickle cell anemia or sickle cell disease consists of an autosomal recessive inheritance defect characterized by the presence of hemoglobin S (Hb S). These are genetic disorders by the presence of a mutation in a chain that makes up hemoglobin (Beta globin) that results in Hb S.<sup>8</sup> This is attributed to a mutation in the

corresponding beta chain gene that has been located on chromosome.<sup>9</sup>

Globin S does not have the same ability as a normal globin to transport oxygen to the tissues. The consequence is the formation of Hb S, or  $\beta^6$  Glu-Val, which when deoxygenated, polymerizes and is arranged in rigid and elongated structures, causing erythrocytes take sickle or crescent's shape, which generates blood vessels' occlusion due to erythrocytes' rigidity, increasing blood viscosity and obstruction in the capillary circulation (vaso-occlusive crisis). Red blood cells are abnormally adhesive through interaction with multiple blood cells (neutrophils, monocytes and platelets) and the immune system, promote inflammation, vascular obstruction and endothelium damage, initiating multiple alteration that affect most of the vital organs, Chronic hemolysis generated by damage to the red blood cell membrane caused by insoluble tactiles, releases hemoglobin into circulation, triggers inflammatory phenomena and nitric oxide consumption, responsible for oxidative stress and the release of heme-loades microparticles.<sup>10</sup> **Figure 1**

Hereditary spherocytosis (HS) has been identified in a group of alterations of the erythrocyte membrane, witch ultimately leads to gradual loss of surface area, resulting in spherical erythrocyte, instead of its classic biconcave shape.<sup>11</sup> The



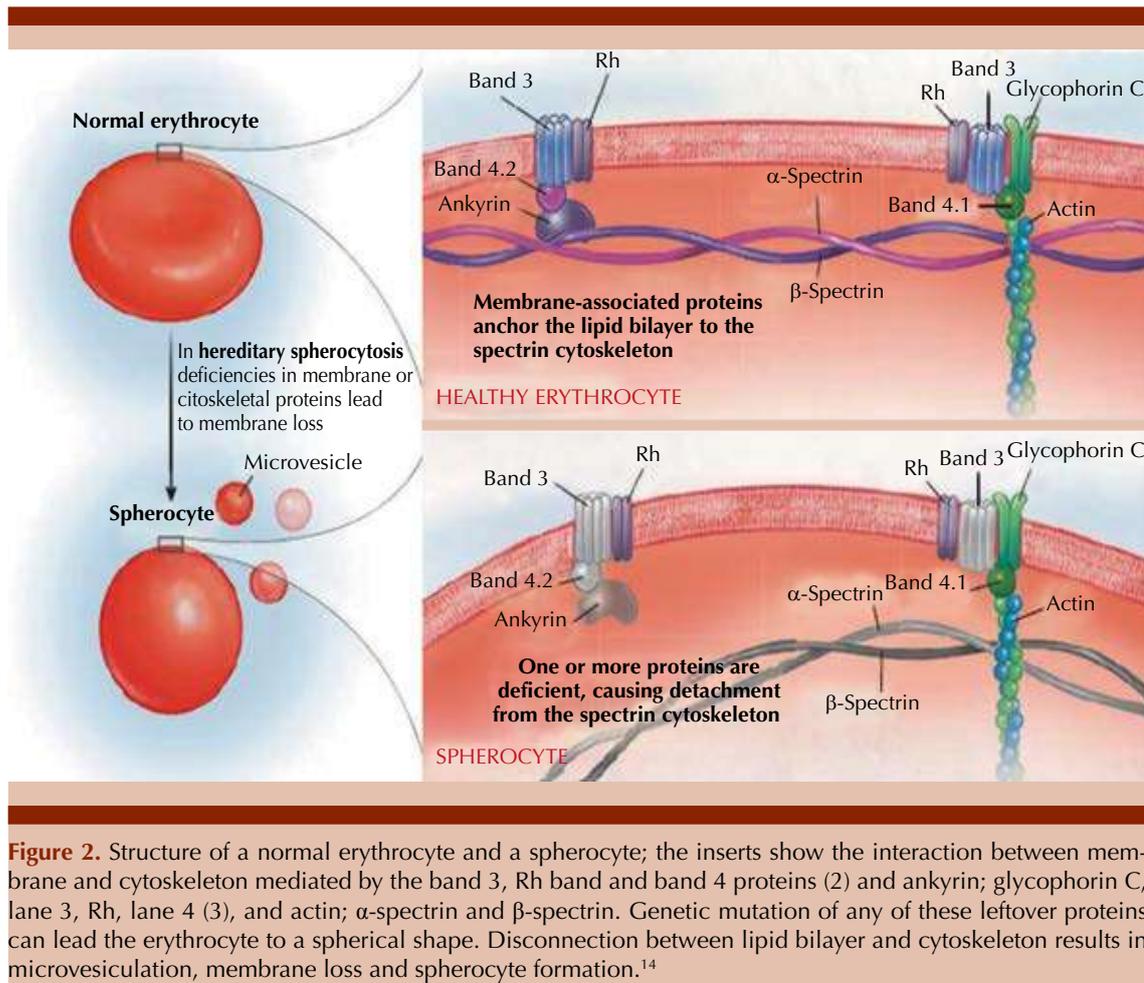
**Figure 1.** As Hb S is deoxygenated, it polymerizes and tactiles form causing stiffness in the red blood cells.

primary molecular defects generates a qualitative or quantitative defect in proteins that are in charge of keeping the cytoskeleton attached to the lipid bilayer. This phenomenon leads to a progressive reduction of membrane surface area, as a consequence, to a change in the red cell shape. HS can be transmitted in an auto-somal dominant or recessive manner, and the novo mutation are not uncommon.<sup>12</sup> Molecular defect is heterogeneous, involving genes that encode spectrin, ankirin, band 3 and protein. The deficiency or dysfunction of any of these proteins produces alteration of the membrane's cytoskeleton, erythrocytes are selectively trapped in the spleen.<sup>13</sup> **Figure 2**

Thalassemia is also known as Mediterranean anemia, anemia or Cooley-Jakschs anemia. Thalassemia is one of the blood dyscrasias due to inherited disorders, where the hemoglobin molecule can be altered by the null or deficient decrease in the synthesis of globin chains ( $\alpha$  or  $\beta$ ). Beta thalassemia is caused by a deficiency in the synthesis of the beta chain (also called beta-thalassemia), this is the most frequent worldwide. Alpha thalassemia is equal due to deficiency in alpha chain synthesis (also called alpha-thalassemia) and delta-beta is due to deficiency in synthesis of delta and beta chain.<sup>15</sup>

This occurs within the erythropoietic tissue and therefore results in ineffective erythropoiesis. Some immature red blood cells enter the circulation and due to their membrane defect, they are fragile and prone to hemolysis. They also exhibit impaired deformability and are trapped by the spleen, where they are phagocytosed, causing the growth of the spleen, which implies the development of functional hypersplenism with the elimination of platelets and white blood cells, as well as red blood cells.<sup>16</sup>

The clinical manifestations of these anemias differ in each patient, splenomegaly, low weight



**Figure 2.** Structure of a normal erythrocyte and a spherocyte; the inserts show the interaction between membrane and cytoskeleton mediated by the band 3, Rh band and band 4 proteins (2) and ankyrin; glycophorin C, lane 3, Rh, lane 4 (3), and actin;  $\alpha$ -spectrin and  $\beta$ -spectrin. Genetic mutation of any of these leftover proteins can lead the erythrocyte to a spherical shape. Disconnection between lipid bilayer and cytoskeleton results in microvesiculation, membrane loss and spherocyte formation.<sup>14</sup>

(due to hypoxia), paleness and jaundice of the skin and mucosa is evident when the Hb level drops to 6-8 g/dL. Furthermore, they can be accompanied by jaundice (due to the increased release of bilirubin with the metabolism of Hb), hepatosplenomegaly (as a reflection of hypersplenism and increased extramedullary production of erythrocytes), and in severe cases congestive heart failure.<sup>1,17</sup>

A deficit in weight has been observed near adolescence, as well as a growth deficit that increases with age and is more evident in males than females. Authors believe that the degree of affectation of growth and development is

related to the severity of the clinical case and to hemoglobin F (HbF) levels.<sup>18</sup> Likewise, there may be painful vasocclusive crises (VC), acute chest syndrome (ACS), liver crisis, splenic sequestration crisis, VC of the central nervous system (VC CNS), priapism, malleolar ulcers, dactylitis that is presents in childhood,<sup>19</sup> erythroid aplasia and organ-specific complications (bone, lungs, brain, kidney and spleen).<sup>1</sup>

The most frequent form of presentation in HS patients is detected in the first years of life, with anemia, splenomegaly and jaundice, which occasionally requires a transfusion.<sup>20</sup> The clinical forms of HD vary widely, from minimal hemo-

lysis without clinical manifestations to severe hemolysis. Anemia is accompanied by reticulocytes and hyperbilirubinemia, due to marked hemolysis that leads to increased bilirubin levels, babies are prone to have acute bilirubin encephalopathy, also known as kernicterus.<sup>21</sup> Family history, the finding of splenomegaly, and the presence of spherocytes in peripheral blood usually guide the diagnosis definitively.<sup>22</sup>

The clinical manifestations in patients with thalassemia in severe forms are due to anemia and ineffective erythropoiesis, so there will be common signs and symptoms of all anemia, due to an increase in erythroid precursors in the bone marrow such as skeletal disorders and osteoporosis and outside it as liver and splenomegaly and paravertebral masses of extramedullary hemopoiesis. In addition, due to anemia, hypoxia and the expansion of erythropoiesis, there is a decrease in hepcidin that determines an increase in intestinal absorption of iron (Fe) with a secondary iron overload that will be accentuated by transfusions in cases of dependent transfusion. Apart from alterations in the nails: koilonychia, increased heart rate (pulse), hypotension, lipothymia, dyspnea, asthenia, limb paresthesia and instability or depression.<sup>22,23</sup>

Oral clinical manifestations in patients with hemolytic anemias vary according to each patient, the most common ones described in the literature in patients with sickle cell anemia are: delay in the eruption, unusual periodontitis, alterations of the cells of the surface of the tongue, hypomineralization of the enamel and dentin.<sup>24</sup>

Patients who have their spleen removed are susceptible to infections, the spleen has macrophages, and these contribute to protection against infection and participate in phagocytosis of defective red blood cells. In this way, oral-dental infections should be prevented. Patients often present with burning, tenderness, and

ulcerations. At the oral mucosa level, it is pale, attributed to increased hemolysis of red blood cells due to the formation of sickle cells as well as atrophy of the tongue papillae and glossitis.<sup>25</sup>

Enamel hypoplasia may appear in the form of white spots on the tooth surface, causing greater susceptibility to caries. Osteoporosis and parallel trabeculae between the teeth, but not in edentulous areas.<sup>26</sup> The prevalence of dental caries and periodontal diseases is significantly higher in these patients due to the frequent and continuous use of medications that have sucrose in their composition, observing a high frequency of complications and hospitalizations caused by the absence of oral hygiene. Asymptomatic pulp necrosis has been reported, sickle cells can block the blood vessels supplying the pulp, with a possible result of necrosis.<sup>27</sup>

Osteomyelitis is the result of sickle cell anemia, it makes the blood more viscous, producing low blood flow, causing ischemic infarction and bone necrosis, rarely caused in the facial bones.<sup>28</sup>

The literature on stomatological manifestations in HD patients is very scarce. HD disease manifests with pale skin and mucosa with atrophy of the lingual papillae. It has been described that, at the dental level, there is dental dyschromia with a decrease in the size of the teeth.<sup>29</sup> Dyschromia, being a change of coloration in the tissues of the teeth, is related in patients with hemolytic anemias, such as fetal erythroblastosis that causes green, black or bluish discoloration, and enamel hypoplasia in primary teeth.<sup>30</sup>

There is very little literature on stomatological alterations in patients with thalassemia, but it has been described that modifications are found in the dental arches, malocclusion, gingivitis, caries, etc. Some of the symptoms that can alert the dentist to suspect a hemopathy (anemias): Pale skin, mucosa and nail bed, Jaundice (hemolytic

anemias), mucosal necrosis, tongue depapilation, atrophy of filiform papillae, burning or itching, burning, oral mucosa pain (stomatodynia), fissures and cracks in the lips and commissures, dysgeusia, petechiae and ecchymosis, dysphagia, deformation of the jaws and/or jaw (thalassemia major or Cooley's anemia).<sup>31</sup>

Exaggerated growth of the mandible and jaws, more marked in these latter bones that are observed with a particular prominence, manifests malocclusion. In intraoral radiographs, there is a widening of the bone trabeculate that alternates with the loss of some trabeculae and can be defined as osteoporosis. Thalassemia minor (heterozygous), as in thalassemia delta-beta, the symptoms are much milder or absent.<sup>32</sup>

At facial level, the presence of orbital hypertelorism is constant. These changes are what have given the Cooley or mouse face of patients with thalassemia. If transfusions have been performed from birth, up to 50% of patients may not present, or do so in an attenuated way, the aforementioned signs.<sup>33</sup> **Table 1**

Brandão et al. in 2018 conducted a study at a hematology center in Bahia, Brazil that aimed to assess the oral condition of children and adolescents with sickle cell anemia compared to the condition of healthy controls. The results showed that children and adolescents with sickle cell anemia had poor oral health compared to the healthy control group, presenting a higher level of dental caries and a lower buffer capacity.<sup>34</sup>

Carvalho et al. in 2015, conducted a study to investigate the association of sickle cell anemia (SCA) and sickle cell trait (SCT) with periodontal disease using clinical and radiographic evaluations. In the sample (n = 369) they selected and divided into two groups: exposed groups [HbSS (SCA genotype) and HbAS (SCT genotype) = 246] and an unexposed group (HbAA

= 123). HbAA consisted of individuals without SCA and SCT. The results showed that none of the periodontal parameters was associated with sickle cell anemia. And that sickle cell trait was associated with gingivitis and periodontitis. People with sickle cell trait had a lower dentobacterial plaque index ( $p = 0.044$ ) but a higher stone index ( $p = 0.003$ ) and greater alveolar bone loss ( $p = 0.010$ ) compared to subjects in the HbAA group. They concluded that the sickle cell trait may act as a predictor for the establishment of periodontal diseases. There was no correlation between sickle cell anemia and periodontal diseases.<sup>35</sup>

Lira-Urbina et al. in 2017 described the rehabilitation treatment in a patient with a diagnosis of HS and ventricular septal defect and whose stomatological diagnosis was: ICDAS 4, 5, and 6, DPI of 100%, molar incisor hypomineralization and extrinsic stains due to ferrous fumarate. They concluded that the patient showed an abandonment in oral care, making the intervention of the pediatric stomatologist important for his rehabilitation, education, prevention and oral care.<sup>36</sup>

Siamopoulou-Mavridou et al. in 1992 conducted a study where 21 children with thalassemia major (TM) and 83 healthy children were examined for caries and gingivitis. Secretions from the general parotid were collected from each child. The result is that the dental caries experience is significantly greater in the TM group. The rate of paralysis flow in the TM patients is not statistically significant compared to the control group. However, the mean salivary concentration of phosphorus and IgA was severely lower in the TM patients. Furthermore, calcium and lysoenzyme levels were lower, but the differences were not different either. These results demonstrated an explanation for the greater dental caries and gingivitis observed in the group with TM.<sup>37</sup>

**Table 1.** Stomatological manifestations in patients with hereditary hemolytic anemias

	Signs	Symptoms
<b>Sickle cell anemia</b>	<p><b>At the bone level:</b> Osteoporosis Osteomyelitis</p> <p><b>At the mucosa level:</b> Unusual periodontitis Pale mucosa Atrophy of lingual papillae Glossitis</p> <p><b>At the dental level:</b> Dental caries Malocclusion pulp necrosis Enamel hypoplasia Hypomineralization (enamel and dentin) Delay in tooth eruption</p>	Burning Sensitivity Ulcerations
<b>Hereditary spherocytosis (HS)</b>	<p><b>At the skin and mucosa level:</b> Skin and mucosa pallor Atrophy of lingual papillae</p> <p><b>At the dental level:</b> Dental dyschromias Microdontics Dental caries Pulpitis</p>	
<b>Thalassemia</b>	<p><b>At the bone level:</b> Hypertelorism Osteoporosis Deformation of the jaws and/or jaw</p> <p><b>At the level of epithelial membranes:</b> Jaundice Paleness of skin and mucous Cissures and cracks in lips and corners Petechiae Ecchymosis Necrosis of the mucosa Lingual hair removal Atrophy of filiform papillae</p> <p><b>At the dental level:</b> Dental caries Malocclusion</p>	Stomatodynia Dysgeusia Dysphagia

Shadlinskaya and Zeynalova in 2019 carried out an investigation on “The evaluation of the prevalence and intensity of dental caries in patients with  $\beta$  thalassemia major” conducted at the Azerbaijan dental clinic, at the medical university and at the Thalassemia Center specialized in Baku, where they examined 295 children diagnosed with  $\beta$ -thalassemia major, aged 3-17 years in the main group, the comparison group was a control group consisting of 258 healthy children of the same

age in the main group. The results showed that in children with  $\beta$ -thalassemia major they had higher rates of prevalence and intensity of dental caries with a significant predominance of untreated teeth than children in the control group.<sup>38</sup>

The objective of this paper is to know the oral manifestations in patients with hereditary hemolytic anemias for an early diagnosis and personalized dental care.

**MATERIALS AND METHODS**

A prospective observational cross-sectional descriptive study was carried out at the Hospital de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, in children who attended the outpatient hematology and pediatric dentistry service during the period of June 4 to August 8, 2019. An *ad hoc* instrument was designed that consisted of three sections, the first section designed to empty the sociodemographic data of age and gender, which was obtained from the clinical record, the second section consisted of the hematological data of the participants, in this case it was taken from the clinical file, the third section consisted of an odontogram to know the oral and dental characteristics of the hard and soft tissues of the participants, to fill it, a clinical exploration of the oral cavity was performed with mirror and direct light. A unique and exclusive survey was conducted for this research. The data were analyzed in the SPSS® version 22 program where the study variables were analyzed with descriptive statistics and they were emptied into frequency tables.

**RESULTS**

A total of 10 children and adolescents ranging in age from 1 to 13 years were examined (Table 2). It occurred in both genders, 5 children were

Table 2. Age in years

Age	Frequency
1	2
4	2
5	1
6	1
7	1
11	2
13	1
Total	10

male and 5 female. The hereditary hematological disorders that appeared were sickle cell anemia and hereditary spherocytosis, 5/10 children presented sickle cell anemia and 5/10 hereditary spherocytosis.

Table 3 shows the oral manifestations found in patients with hereditary hemolytic anemias, where it is shown that pale mucosal coloration was found more frequently with 90%, because they had a mean hemoglobin of 8.31 g/dL; 10% of the patients presented hypohidrosis in mucosa and 10% presented gingivitis due to poor oral hygiene in patients who are hospitalized. It was observed that 30% of the patients presented a Saburral tongue; 80% of the patients presented caries, which may be related to the hypomineralization present in 50% of the cases, since this makes dental organs more susceptible to caries.

Table 3. Oral manifestations in patients with hereditary hemolytic anemias (n = 10)

Manifestations	No.
<b>Intraoral</b>	
Mucosal pallor	9
Jaundice in mucosa	1
Hypohidrosis in mucosa	1
Gingivitis	1
Saburral tongue	3
Caries	8
Hypomineralization	5
Hypocalcification	1
Pulp necrosis	1
Supernumerary teeth	1
Class II bite	1
Dental crowding	4
Fenestrations	1
<b>Extraoral</b>	
Integumentary pallor	9
Integumentary jaundice	5
Jaundice and pale conjunctiva	1
Pupillary jaundice	1

Pulp necrosis was present in 10% of patients, 10% of patients had supernumeraries. As a consequence of ineffective erythropoiesis, there are bone changes of which important malocclusions appear, in this case 40% of the patients presented crowding and 10% presented fenestrations. 90% of patients presented integument pallor more than jaundice since 50% of patients had jaundice in integuments and only 10% of patients presented jaundice and paleness in conjunctivae and jaundice in pupils.

## DISCUSSION

In this research, the distribution by gender was the same for both genders, which differs from that found by Marenco-Mercado, since in his study he shows that the female gender had a slight predominance with 63%.<sup>39</sup> Álvarez Fabio carried out an investigation in the Dominican Republic where he found that 55.6% of the patients suffered from sickle cell anemia at the ages of 26 and 35, in this investigation the distribution of patients between the ages of 1 to 13 with anemia of Sickle cells was 50%, which shows that this hematological disorder occurs in children and adults.<sup>40</sup>

One hundred percent of the patients included in this research were under 13 years of age, compared to what was found by Crisp and collaborators, since in their study it was identified that 88.7% had hereditary spherocytosis in children under 12 years. It has been mentioned that, in some patients, the first clinical manifestations occur between 4 and 6 years of age,<sup>25</sup> which differs with what was found in this investigation, since within 20% of the patients studied at 1 year of age they presented paleness and jaundice of integuments, icteric conjunctiva, pale mucosa and dental hypomineralization. In dental conditions, 10% of the patients presented pulp necrosis attributed to carious processes and denied presenting pain, since it is assumed that

there is a significant correlation between sickle cell anemia and asymptomatic pulp necrosis.<sup>41</sup> In the present investigation, 90% of the studied patients had caries, compared to what was found in the Emelemie Megningue investigation, where the 126 patients with sickle cell anemia had an DMF average's group (number of decayed, missing and filled teeth) of  $4.12 \pm 1.2$ ; which corresponded to a moderate prevalence of dental caries.<sup>42</sup>

Gutiérrez-Ramírez et al.<sup>41</sup> found more frequent oral manifestations, such as diastema between central incisors, multiple carious lesions, dental absences, as well as integumentary pallor, gum pallor, gingivitis and halitosis. This is consistent with findings in this study since the presence of caries was in 80%, paleness of mucosa and integuments in 90%, and gingivitis in 10%. Angles Olaguivel found in his research Gingivitis, multiple caries, reversible and irreversible pulpitis, tongue, pale skin and mucosa, which is consistent with what was found in this research since tongue was found in 30%.<sup>43</sup>

## CONCLUSIONS

Patients with hereditary hemolytic anemias are more susceptible to diseases at the oral cavity, so oral manifestations can guide an early diagnosis, sometimes oral manifestations can be the first sign of a hematological disorder and, therefore, at carrying out a dental treatment with a good general diagnosis, complications are avoided at the time of the patient's rehabilitation. It is important for dentist to promote oral hygiene education and initiate preventive treatment, since in the present investigation it was observed that the majority of patients presented hypomineralization, which leads to a high susceptibility to caries. Any person involved in the health area who is aware of the oral manifestations of this type of patient, should refer the patient to the dental office so that oral diseases do not progress.

Caries causes destruction of the hard tissues of the dental organs and also causes complications in food intake that are extremely important for the nutrition of these patients with hemolytic disorders, thus preventing the removal of affected dental organs since this type of treatments cannot be carried out in a private office, if not, they must be carried out in a hospital setting with the prior authorization of the hematologist, the dental surgeon must know the oral manifestations of this type of patient in order to provide personalized dental care according to their needs without jeopardizing their overall health and maximizing the benefits of dental treatment.

### Acknowledgments

To Hospital de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco and to the population studied, important elements for this research.

### REFERENCES

1. Ayala-Viloria AJ, González-Torres HJ, David-Tarud GJ. Anemia de células falciformes: una revisión. *Revista Científica Salud Uninorte* 2016; 32 (3): 513-527.
2. OMS. Epidemiología mundial de las hemoglobinopatías e indicadores de los servicios correspondientes. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/6/06-036673-ab/es/>.
3. Zúñiga CP, Martínez GC, González RL, Rendón CD, et al. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. *Revista Chilena de Pediatría* 2018; 89 (4): 525-529. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062018005000604>.
4. Licona-Rivera TS, Arita-Chávez JR, Gámez-Alvarado JM, Witty-Norales SL, et al. Prevalencia de anemia drepanocítica en dos comunidades de Omoa, Cortés durante el año 2017. *Rev Cient Esc Univ Cienc Salud* 2017; 4 (2): 5-13.
5. Abanto-Rodríguez JL, Aranda-Ulloa JM, Araujo-Alvarado WS, Argomedeo-Alquizar CAG, et al. Anemia hemolítica en esferocitosis hereditaria: reporte de caso. *Revista Médica Trujillo* 2018; 13 (1): 27-34.
6. Carrillo-Esper R, Montes de Oca GA, Zárate-Vega V, Ojeda-Gómez S. Esferocitosis hereditaria. *Rev Invest Med Sur Mex* 2011; 18 (2): 64-66.
7. García-Rodríguez F, Rodríguez-Romo LN, Gómez-Peña Á, Martínez-González O, et al. Anemias hemolíticas hereditarias desde la perspectiva de un laboratorio de referencia del Norte de México. *Revista de Hematología* 2010; 11 (3): 136-140.
8. Tirado-Pérez IS, Zárate-Vergara AC. Anemia de células falciformes en pediatría: Revisión de la literatura. *Med UNAB* 2017; 20 (3): 374-382.
9. Pujadas-Ríos X, Viñals-Rodríguez LL. Enfermedad de células falciformes en el embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2016; 42 (2): 239-253.
10. Moraleda-Jiménez JM. *Pregrado de Hematología (4ª ed.)*. Madrid, España: Luzán 2017.
11. Goldbard-Rochman D, Casaubon-Garcín PR, Baptista-González H, Lamshing-Salinas P. Esplenectomía en un lactante menor por esferocitosis hereditaria severa. *An Med (Mex)* 2017; 62 (4): 283-288.
12. Crisp RL, García E, Solari L, Rapetti MC, et al. Esferocitosis hereditaria: experiencia clínica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2017; 51 (3): 307-18.
13. González-Anaya JA, Dávila-Torres JY. *Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Esferocitosis Hereditaria*. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2014.
14. Macaluso JP (6 de noviembre de 2017). El Rincón de la Medicina Interna. Obtenido de: <https://www.elrincondelamedicinainterna.com/2017/11/volver-atras-girando-en-circulos-muy.html>.
15. López BML. Talasemia menor. *Lucha por vivir*. Archivos de la Memoria 2014; 11 (2).
16. Angastiniotis M, Lobitz S. Thalassemias: An overview. *Int J Neonatal Screen* 2019; 5(1): 16. doi: 10.3390/ijns5010016.
17. Hernández-Merino A. Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatría Integral* 2016; XX (5): 287-296.
18. Serrano M, García P, Svarch, E, Menéndez V, Machín G. Crecimiento prepuberal en la drepanocitosis. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2016; 32 (3): 340-353.
19. Agramonte-Llanes OM, Hernández-Padrón C. Atención hematológica a la embarazada con drepanocitosis en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2016; 32 (1): 110-118.
20. González-García H, Garrote-Molpeceres R, Urbaneja-Rodríguez E. Anemias hemolíticas en la infancia. *Pediatría Integral* 2016; XX (5): 308-317.
21. Agarwal AM. Ankyrin mutations in hereditary. *Acta Haematologica* 2019; 141: 63-64.
22. Merino AH. Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral* 2016; 20 (5): 287-296.
23. Cervera Á, Cela E, González A, Berruero R. 2015. *Guía de práctica clínica de la talasemia mayor e intermedia en pe-*

- diatría. (CEGE, Ed.) Obtenido de [www.sehop.org/wp-content/uploads/2015/07/Gu%C3%ADa-de-Talasemia-SEHOP.2015.pdf](http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2015/07/Gu%C3%ADa-de-Talasemia-SEHOP.2015.pdf).
24. Aniceto-Freitas AB, Soares-Fernandes LC. Atendimento odontológico em pacientes com anemia falciforme. *Políticas e Saúde Coletiva* 2017; 2 (3): 49-60.
  25. Rodríguez A, Hernández J, Escobar L. Anemia de células falciformes, manejo del paciente odontopediátrico. *Revisión bibliográfica. Odous Científica* 2018; 19 (2): 73-84.
  26. Castellanos Suárez JL, Díaz-Guzmán LM, Lee G. Medicina en odontología: Manejo dental en pacientes con enfermedades sistémicas. *El Manual Moderno*, 2015.
  27. Monty-Duggal AC. *Odontología pediátrica. El Manual Moderno*, 2014.
  28. Letelier FC, Preisler EG, García CP, Salinas RF. Osteomielitis en el cóndilo mandibular y su relación con la anemia. *Int J Odontostomat* 2016; 10 (1): 49-53. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2016000100009>.
  29. Mojamed-Ali M. Manifestations buccales des hemopathies: Diagnostic precoce. These Pour Le Diplome D'état de Docteur en Chirurgie Dentaire 2011.
  30. López-Larquin N, González-Vale L, Dobarganes-Coca AM. Recromias en dientes vitales con cambio de coloración. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* 2016; 41 (11).
  31. Mercado S. Talasemia en la práctica de la clínica odontológica. *Rev Facultad Odontología* 2017; 27 (3): 16-20.
  32. Santana-Garay JC. Atlas de patología del complejo bucal (2ª ed.). La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.
  33. Cutando-Soriano A, Gil-Montoya JA, López-González Garrido JD. Las talasemias y sus implicaciones odontológicas. *Medicina Oral* 2002; 7: 36-45.
  34. Brandão FC, Barreto O, Maia V, Santos M, et al. Association between sickle cell disease and the oral health condition of children and adolescents. *BMC Oral Health* 2018; 18: 169.
  35. Carvalho HL, Thomaz EB, Alves CM, Souza SF. Are sickle cell anaemia and sickle cell trait predictive factors for periodontal disease? A cohort study. *J Periodontal Res* 2016; 51 (5): 622-9. doi. 10.1111/jre.12342.
  36. Lira-Urbina T, Salazar-Cruz MA, Ochoa-Cáceres S. Manejo estomatológico en paciente con diagnóstico de esferocitosis hereditaria y comunicación interventricular. *Oral Revista BUAP* 2017; Suplemento No. 13.
  37. Siamopoulou-Mavridou A, Mavridis A, Galanakis E, Vasakos S, et al. Flow rate and chemistry of parotid saliva related to dental caries and gingivitis in patients with thalassaemia major. *Int J Pediatr Dent* 1992; 2 (2): 93-97. doi. 10.1111/j.1365-263x.1992.tb00016.x.
  38. Shadlinskaya R, Zeynalova G. The evaluation of the prevalence and intensity of dental caries in  $\beta$ -thalassemia major patients. *Dentistry* 2019; 9.
  39. Marengo-Mercado G. Caracterización clínico epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de anemias hemolíticas en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el periodo comprendido enero 2011-diciembre 2015. Tesis para optar el título de pediatría (marzo de 2016).
  40. Álvarez-Fabio M. Hallazgos ecocardiográficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten al departamento de hematología del hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018. Tesis pos grado para optar por el título de especialista en hematología clínica. 2018.
  41. Gutiérrez-Ramírez DA, Restrepo-Dorado AI, Muñoz GV, Buitrago-Galíndez J. Detección precoz de anemia de células falciformes por medio de un diagnóstico clínico y radiográfico oral. Reporte de caso. *Universitas Odontológica* 2015; 34 (72): 19-26.
  42. Emelemie-Meningue N. Manifestations bucco-dentaires de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent Camerounais. *Hématologie*, University de Yaoundé. Obtenido de <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/thesis/view/259>.
  43. Angles-Olagueivel MG. Pulpotomía usando Biodentine en paciente con esferocitosis hereditaria. Para optar el título de segunda especialidad profesional en Odontopediatría. 2018.

[http://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i2.6595](http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.6595)

## Relación entre la cantidad de células hematopoyéticas infundidas y la recuperación hematológica en trasplante autólogo

### Relationship between the amount of hematopoietic cells infused and hematological recovery in autologous transplantation.

Ana Laura Varela-Constantino, Gerardo Alexis De la Rosa-Flores, Fernando De la Garza-Salazar, Alan Contreras-Arce, Andrés Gómez-De León, Perla Colunga-Pedraza, Olga Cantú-Rodríguez, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-Almaguer, Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre

#### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar si existe diferencia en tiempo de la recuperación hematológica en un grupo de pacientes con mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin que recibieron un trasplante autólogo de células hematopoyéticas (auto-TCH), de acuerdo con la cantidad de células hematopoyéticas administradas.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, efectuado en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, mediante el análisis de los expedientes clínicos de pacientes que recibieron un auto-TCH en el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2020. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple u otras neoplasias de células plasmáticas.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 72 pacientes, 36 de sexo femenino, con mediana de edad de 56 años. La mediana de tiempo para recuperación de neutrófilos fue de 12 días en los tres grupos de pacientes, sin diferencia significativa ( $p = 0.78$ ), mientras que para la recuperación de plaquetas fue mayor en el grupo de pacientes que recibió  $< 2 \times 10^6/\text{kg}$  células CD34+ (15 vs 12 días), pero sin diferencia significativa ( $p = 0.15$ ).

**CONCLUSIONES:** A pesar de no haber diferencias significativas en el tiempo de recuperación hematológica postrasplante, existe asociación entre la mayor cantidad de células CD34+ infundidas y menor riesgo de neutropenia febril y necesidad de hospitalización en los pacientes que reciben un trasplante autólogo de células hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; mieloma múltiple; trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine if there is a difference in time of hematological recovery in a group of patients with multiple myeloma, Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin lymphoma who received an autologous hematopoietic cell transplant (auto-HCT), according to the number of hematopoietic cells infused.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, descriptive and observational study, carried out in the Hematology Service of the Dr. Jose Eleuterio Gonzalez University Hospital

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

**Recibido:** junio 2021

**Aceptado:** junio 2021

#### Correspondencia

Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre  
hematohu@yahoo.com

**Este artículo debe citarse como:** Varela-Constantino AL, De la Rosa-Flores GA, De la Garza-Salazar F, Contreras-Arce A, Gómez-De León A, Colunga-Pedraza P, Cantú-Rodríguez O, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D, Gutiérrez-Aguirre CH. Relación entre la cantidad de células hematopoyéticas infundidas y la recuperación hematológica en trasplante autólogo. Hematol Méx. 2021 abril-junio; 22 (2): 80-87.

of the Autonomous University of Nuevo Leon, Mexico, by analyzing the clinical records of patients who received an auto-HCT in the period from January 2018 to December 2020. Patients older than 18 years with a diagnosis of Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma or other plasma cell neoplasms were included.

**RESULTS:** 72 patients were included, 36 female, with a median age of 56 years. The median time for neutrophil recovery was 12 days in the three groups of patients, without significant difference ( $p = 0.78$ ), while for platelet recovery it was longer in the group of patients that received  $< 2 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+ cells (15 vs 12 days), but without significant difference ( $p = 0.15$ ).

**CONCLUSIONS:** Despite there are not significant differences in post-transplant hematological recovery time, there is an association between the greater amount of CD34+ cells infused and a lower risk of febrile neutropenia and the need for hospitalization in patients who receive an autologous hematopoietic cell transplant obtained from peripherally blood.

**KEYWORDS:** Hodgkin lymphoma; Non-Hodgkin lymphoma; Multiple myeloma; Autologous hematopoietic cell transplant.

## ANTECEDENTES

La administración de dosis altas de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (auto-TCH) se ha prescrito en el tratamiento de pacientes con neoplasias hematológicas desde hace más de tres décadas; esta opción terapéutica actualmente se considera parte del estándar de tratamiento contra mieloma múltiple (MM), linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin en recaída o resistentes.<sup>1,2</sup>

El éxito del auto-TCH depende, en parte, de la efectividad de la quimioterapia administrada como acondicionamiento, que además de su efecto citotóxico antitumoral causa toxicidad hematológica manifestada como pancitopenia que puede llegar a ser grave y prolongada. La infusión de una cantidad óptima de células hematopoyéticas CD34+ autólogas tiene como finalidad disminuir la duración de estas citopenias.<sup>3</sup>

En condiciones normales, las células hematopoyéticas se encuentran en sangre periférica en

pequeñas cantidades (0.1-0.01 células CD34+/ $\mu\text{L}$ ),<sup>4</sup> por lo que se han propuesto diferentes métodos para su movilización desde la médula ósea y su obtención por aféresis, como el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyéticos (o ambos) incluido el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), considerando que el mejor predictor para garantizar la recuperación hematológica postrasplante es la cantidad de células hematopoyéticas infundidas.<sup>5</sup>

La sangre periférica es la fuente preferida para la obtención de células hematopoyéticas para el auto-TCH desde hace muchos años, debido a que se ha demostrado una recuperación hematológica más rápida, además de que se evita la morbilidad y los costos asociados con la recolección de células de la médula ósea.<sup>6</sup>

El concepto que relaciona la cantidad de células hematopoyéticas CD34+ infundidas con la rapidez y calidad de la reconstitución hematológica se propuso desde 1964 con base en observa-

ciones de estudios caninos y desde entonces múltiples estudios en humanos han tratado de establecer cuál es el número de células hematopoyéticas apropiado para infundir.<sup>7</sup>

La mayoría de los autores concuerdan en que una dosis mínima de 2 a  $2.5 \times 10^6$  células CD34+/kg de peso del paciente es apropiada para asegurar una recuperación hematológica no tardía,<sup>8,9</sup> además, se ha observado que al infundir mayor cantidad de células ( $5 \times 10^6$ /kg de peso) el tiempo de recuperación hematológica es menor; sin embargo, el beneficio de infundir dosis aún mayores para minimizar la duración de las citopenias sigue siendo materia de debate.<sup>10</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar si existe diferencia en tiempo de la recuperación hematológica en un grupo de pacientes con mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin que recibieron un auto-TCH, de acuerdo con la cantidad de células hematopoyéticas administradas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, efectuado en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, mediante el análisis de los expedientes clínicos de pacientes que recibieron un auto-TCH en el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2020. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple u otras neoplasias de células plasmáticas. Se excluyeron los pacientes que habían recibido previamente un trasplante de células hematopoyéticas y los expedientes clínicos que no tenían la información necesaria.

Las variables analizadas fueron las características demográficas y clínicas de los pacientes,

comorbilidades, cantidad de células hematopoyéticas CD34+ recolectadas e infundidas y día de recuperación hematológica.

Se definió como recuperación hematológica cuando se observó en sangre periférica una cuenta de neutrófilos  $> 500/\mu\text{L}$  y de plaquetas  $> 20,000/\mu\text{L}$  sin transfusiones, evidenciada en tres biometrías hemáticas continuas.<sup>10</sup>

El esquema de movilización celular utilizado fue mediante la administración subcutánea de G-CSF a  $10 \mu\text{cr}/\text{kg}$  al día durante cuatro días, recolectando las células hematopoyéticas al quinto día mediante un procedimiento de aféresis en un separador celular Spectra Optia (Terumo), con el objetivo de obtener al menos  $2 \times 10^6/\text{kg}$  de células CD34+. La cuantificación de células CD34+ recolectadas se realizó con un citómetro FACSCalibur de Becton Dickinson (BD Biosciences, San José, CA) utilizando un anticuerpo monoclonal anti-CD34.

Los esquemas de acondicionamiento administrados fueron ciclofosfamida  $50 \text{ mg}/\text{kg}$  al día + etopósido  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$  al día durante tres días en los pacientes con linfomas y melfalan  $140$  o  $200 \text{ mg}/\text{m}^2$  al día para pacientes con neoplasias de células plasmáticas.

## Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para demostrar la normalidad de las variables continuas. Las variables con distribución no normal se describieron con mediana y rango. Para la descripción de las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentaje. Los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con la cantidad de células hematopoyéticas CD34+ infundidas:  $< 2 \times 10^6$  células CD34+/kg,  $2$  a  $5 \times 10^6$  células CD34+/kg y  $> 5 \times 10^6$  células CD34+/kg. Para comparar los grupos en el análisis univariado se utilizó una prueba de Kruskal-Wallis

para variables continuas y  $\chi^2$  de Pearson para las categóricas. Se utilizó correlación bivariada de Spearman para determinar asociación entre el número de células trasplantadas y diversos factores. El valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS Statistics v27.

## RESULTADOS

Se incluyeron 72 pacientes, 36 de sexo femenino, con mediana de edad de 56 años (intervalo: 18 a 71). Los diagnósticos fueron mieloma múltiple en 41/72 pacientes, linfoma no Hodgkin en 18/72, linfoma de Hodgkin en 10/72 y otras neoplasias de células plasmáticas en 3/72 pacientes. Los subtipos histológicos de linfoma no Hodgkin fueron difuso de células B grandes (10/18), folicular (4/18), del manto (1/18), de células T (1/18), anaplásico (1/18) y de células NK (1/18). De los pacientes incluidos 32 de 72 tenían por lo menos una comorbilidad. Las características de los pacientes se muestran en el **Cuadro 1**.

La mediana de edad, el tipo de diagnóstico hematológico y la existencia de comorbilidad fue similar entre los tres grupos de pacientes. La mediana de células hematopoyéticas CD34+ recolectadas en el grupo total de pacientes fue de  $4.79 \times 10^6/\text{kg}$  (intervalo: 1 a 16.2). Respecto a la cantidad de células CD34+ recolectadas e infundidas por grupo, se observó que en 8/72 pacientes fue menor a  $2 \times 10^6/\text{kg}$ , en 31/72 pacientes fue de 2 a  $5 \times 10^6/\text{kg}$  y en 33/72 mayor de  $5 \times 10^6/\text{kg}$  ( $p = 0.0001$ ). **Cuadro 2**

La mediana de tiempo para recuperación de neutrófilos fue de 12 días en los tres grupos de pacientes, sin diferencia significativa ( $p = 0.78$ ), mientras que para la recuperación de plaquetas fue mayor en el grupo de pacientes que recibió  $< 2 \times 10^6/\text{kg}$  células CD34+ (15 vs 12 días), pero sin diferencia significativa ( $p = 0.15$ ). Se observó

que una mayor proporción de los pacientes que recibieron  $< 2 \times 10^6/\text{kg}$  células CD34+ requirieron hospitalización en comparación con los otros grupos (50 vs 29 y 24%), pero sin diferencia estadística ( $p = 0.35$ ). Tampoco se encontró diferencia estadística en el número de días de hospitalización entre los tres grupos (**Cuadro 2**). La proporción de pacientes con neutropenia febril fue mayor en el grupo que recibió menor cantidad de células CD34+ (80 vs 43.5 y 20%, respectivamente,  $p = 0.05$ ). En la mayor parte de los casos de neutropenia febril no se identificó el agente infeccioso (86%), en 5% de los casos la fiebre se asoció con aspergilosis invasiva.

Se observó una correlación negativa entre la cantidad de células recolectadas e infundidas con la existencia de comorbilidades ( $r = -0.76$ ,  $p = 0.54$ ) o realizar el trasplante en segunda remisión de la enfermedad ( $r = -0.45$ ,  $p = 0.0001$ ). No se observó relación entre la cantidad de células CD34+ infundidas y la cantidad de días para mostrar recuperación hematológica de neutrófilos ( $r = -0.1$ ,  $p = 0.4$ ) ni de plaquetas ( $r = -0.2$ ,  $p = 0.1$ ). **Cuadro 3**

## DISCUSIÓN

En el campo del auto-TCH es de suma importancia la cantidad de células CD34+ que se infunden con el fin de garantizar la recuperación hematológica rápida y así disminuir los eventos adversos relacionados con citopenias. Estudios previos han demostrado que la cantidad óptima de células CD34+ es mayor de  $5 \times 10^6$ , aceptando que  $2 \times 10^6$  es la cantidad mínima para lograr la recuperación hematológica.<sup>11</sup>

Además de la enfermedad hematológica de base, como linfoma o mieloma, se han identificado diferentes factores que afectan la movilización y recolección de células hematopoyéticas, entre los que se encuentran la administración previa de agentes antineoplási-

**Cuadro 1.** Características de los pacientes incluidos de acuerdo con la cantidad de células hematopoyéticas CD34+ recolectadas e infundidas

	Grupo total (n = 72)	Grupos de acuerdo con la cantidad de células CD34+ recolectadas e infundidas			Valor p	
		< 2 x 10 <sup>6</sup> /kg (n = 8)	2 a 5 x 10 <sup>6</sup> /kg (n = 31)	> 5 x 10 <sup>6</sup> /kg (n = 33)		
<b>Sexo</b>						
Masculino	26	6	17	13	0.15	
Femenino	36	2	14	20		
<b>Diagnóstico</b>						
Mieloma múltiple	41	3	17	21	0.77	
Linfoma no Hodgkin	18	4	7	7		
Linfoma de Hodgkin	10	1	5	4		
Amiloidosis	2	0	1	1		
Síndrome POEMS	1	0	1	0		
<b>Estado de la enfermedad al momento del trasplante</b>						
Activa	20	2	15	3	0.011	
Primera remisión	45	5	13	27		
Segunda remisión	7	1	3	3	0.73	
<b>Comorbilidades</b>						
Diabetes mellitus	32	4	13	15		
Hipertensión arterial	5	0	2	3		
Obesidad	14	1	8	5		
Fragilidad	9	1	3	5		
Enfermedad renal crónica	6	0	5	0		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1	1	0	0		
Polineuropatía	1	0	0	1		
Anemia hemolítica autoinmunitaria	1	0	1	0		

cos, como melfalan, lenalidomida, fludarabina y clorambucil, edad del paciente, médula ósea hipocelular, diabetes mellitus, entre otros.<sup>11,12</sup> Para solucionar este problema de recolección, se han utilizado diferentes esquemas de movilización celular, incluyendo la administración de G-CSF solo o combinado con quimioterapia, de plerixafor o, bien, la obtención de células hematopoyéticas directamente de la médula ósea con o sin estimulación previa con G-CSF.<sup>13</sup>

En este estudio se muestran los datos de los últimos tres años de un solo centro de trasplante, en el que se observó que en el grupo de pacientes con recolección < 2 x 10<sup>6</sup>/kg de células hematopoyéticas, el diagnóstico más frecuente fue linfoma no Hodgkin, y la recolección celular deficiente probablemente se relacionó con los esquemas de quimioterapia previamente recibidos, mientras que otros factores considerados de riesgo para la movilización celular, como la edad del paciente o la existencia de comorbi-

**Cuadro 2.** Recuperación hematológica y requerimiento de hospitalización de acuerdo con la cantidad de células CD34+ infundidas

	Grupo total n = 72	Grupo de acuerdo con la cantidad de células CD34+ recolectadas e infundidas			Valor p
		< 2 x 10 <sup>6</sup> /kg (n = 8)	2 a 5 x 10 <sup>6</sup> /kg (n = 31)	> 5 x 10 <sup>6</sup> /kg (n = 33)	
CD34+ infundidas x 10 <sup>6</sup> /kg, mediana (límites)	4.79 (1-16.2)	1.7 (1-1.97)	3.3 (2.1-4.9)	6.3 (5.1-16.2)	0.0001
Requirió dos recolecciones	7/72	5/8	2/31	0	0.0001
Recuperación neutrófilos (días), mediana (límites)	12 (8-23)	12 (10-19)	12 (10-19)	12 (8-23)	0.78
Recuperación plaquetas (días), mediana (límites)	12 (10-34)	15 (9-34)	12 (10-18)	12 (7-23)	0.15
Requirió hospitalización	21/72	4/8	9/31	8/33	0.35
Días de hospitalización, mediana (límites)	7 (2-16)	5.5 (4-15)	7 (2-11)	6 (4-16)	0.67
Fiebre y neutropenia	17/72	4 (80%)	10 (43.5%)	3 (20%)	0.05

**Cuadro 3.** Correlación de la cantidad de células CD34+ recolectadas e infundidas y las características del paciente, de la enfermedad y desenlace del trasplante

	Coefficiente de correlación de Spearman (r)	Valor p
<b>Características del paciente</b>		
Edad (años)	0.13	0.27
Sexo masculino	0.19	0.1
Diabetes mellitus	0.12	0.29
Hipertensión arterial	0.03	0.81
Obesidad	0.001	0.99
Fragilidad	-0.13	0.3
Enfermedad renal crónica	-0.19	0.1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0.09	0.46
Anemia hemolítica autoinmunitaria	-0.15	0.19
Tener al menos una comorbilidad	-0.76	0.54
<b>Características de la enfermedad</b>		
Trasplante en segunda remisión	-0.45	0.0001
Diagnóstico de linfoma no Hodgkin	-0.18	0.12
<b>Características y desenlaces del autotrasplante</b>		
Recuperación de neutrófilos en días	-0.1	0.4
Recuperación plaquetaria en días	-0.2	0.1
Fiebre y neutropenia	-0.29	0.05
Hospitalización (días)	0.12	0.6
Necesidad de hospitalización	-0.076	0.52

lidades, no se relacionaron con recolecciones no óptimas.

Con respecto a la relación entre la cantidad de células hematopoyéticas CD34+ administradas y el tiempo para recuperación hematológica, en el grupo de pacientes incluidos en este estudio no se observó correlación con el tiempo para la recuperación de neutrófilos ni de plaquetas ( $r = -0.1$  y  $-0.2$ ,  $p = 0.4$  y  $0.1$ , respectivamente); sin embargo, sí se observó una relación inversa entre la cantidad de células administradas y los eventos de fiebre y neutropenia ( $r = -0.29$ ,  $p = 0.05$ ); esta complicación fue más frecuente en el grupo que recibió  $< 2 \times 10^6$ /kg de células hematopoyéticas (80 vs 43.5 y 20%,  $p = 0.05$ ).

Los pacientes que tuvieron fiebre y neutropenia sin datos de sepsis y con tolerancia de la vía oral fueron tratados inicialmente de manera ambulatoria con antibióticos vía oral o con aplicación intravenosa de manera ambulatoria en la clínica de trasplante de células hematopoyéticas, siendo hospitalizados si no mostraban mejoría en 24 a 48 horas. Se observó que el requerimiento de hospitalización por fiebre y neutropenia fue mayor en el grupo que recibió  $< 2 \times 10^6$  CD34+ que en los otros dos grupos (50 vs 29 y 24%,  $p = 0.35$ ), y aunque en la mayor parte de los episodios de fiebre y neutropenia no se documentó un agente infeccioso (86%), los pacientes se mantuvieron hospitalizados con antibióticos de amplio espectro con mediana de 7 días, sin diferencia en la cantidad de días de hospitalización entre los tres grupos de pacientes.

Las limitaciones de este estudio fueron la cantidad reducida de pacientes que se incluyeron en el grupo de  $< 2 \times 10^6$  CD34+ y su naturaleza retrospectiva; sin embargo, una fortaleza es que se analizó un grupo de pacientes relativamente homogéneo en cuanto a características de su enfermedad de base y tratamiento recibido.

## CONCLUSIONES

A pesar de no haber diferencias significativas en el tiempo de recuperación hematológica postrasplante, existe asociación entre la mayor cantidad de células CD34+ infundidas y menor riesgo de neutropenia febril y necesidad de hospitalización en los pacientes que reciben un trasplante autólogo de células hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica.

## REFERENCIAS

1. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333 (23): 1540-1545. doi. 10.1056/nejm199512073332305.
2. Björkstrand B, Goldstone AH, Ljungman P, Brandt L, et al. Prognostic factors in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: An EBMT registry study. *Leuk Lymphoma* 1994; 15 (3-4): 265-272. doi. 10.3109/10428199409049723.
3. Pecora AL. Impact of stem cell dose on hematopoietic recovery in autologous blood stem cell recipients. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: S7-S12. doi. 10.1038/sj.bmt.1701668.
4. Sutherland DR, Stewart AK, Keating A. CD34 Antigen: Molecular features and potential clinical applications. *Stem Cells* 1993; 11 Suppl 3: 50-7. doi. 10.1002/stem.5530110914.
5. Siena S, Bregni M, Brando B, Belli N, et al. Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients. *Blood* 1991; 77 (2): 400-409. doi. 10.1182/blood.v77.2.400.400.
6. Chao NJ, Schriber JR, Grimes K, Long GD, et al. Granulocyte colony-stimulating factor "mobilized" peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood* 1993; 81 (8): 2031-2035. doi. 10.1182/blood.v81.8.2031.blood-journal8182031.
7. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34+ cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18 (6): 1360-1377. doi. 10.1200/JCO.2000.18.6.1360.
8. Haas R, Mohle R, Fruhauf S, Goldschmidt H, et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood* 1994; 83 (12): 3787-3794. doi. 10.1182/blood.v83.12.3787.3787.
9. Ketterer N, Salles G, Raba M, Espinouse D, et al. High CD34+ cell counts decrease hematologic toxicity of autologous

- peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood* 1998; 91 (9): 3148-3155. doi. 10.1182/blood.v91.9.3148.
10. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019.
  11. Hopman R, DiPersio J. *Advances in Stem Cell Mobilization*. *Blood Rev*. 2014; 28 (1): 31-40.
  12. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, Korbling M, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol* 2009; 84: 335-7. doi: 10.1002/ajh.21400.
  13. Gutiérrez-Aguirre C, De la Garza-Salazar F, Cantú-Rodríguez O, González-Llano O, et al. Comparación de la efectividad de la movilización de células hematopoyéticas con quimioterapia y filgrastim, o con filgrastim solo, para autotrasplante en pacientes con linfoma. *Gac Med Mex* 2016; 152: 57-65.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i2.5576](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.5576)

## Mutaciones en el gen *CALR* y su papel en el diagnóstico y pronóstico de las neoplasias mieloproliferativas crónicas

### Mutations in *CALR* gene and its role in the diagnosis and prognosis of chronic myeloproliferative neoplasms.

Ricardo Morales-Herrejón,<sup>1</sup> Víctor Alfredo Pérez-Contreras,<sup>3</sup> Carlos Cortés-Penagos<sup>2,3</sup>

#### Resumen

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NPMC) representan un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por mutaciones en los genes *JAK2* y *MPL*. La identificación reciente de mutaciones en el gen *CALR* en casos de trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria abre la posibilidad de incluir nuevos marcadores para establecer el diagnóstico y pronóstico de estos padecimientos. Este artículo describe las características de las mutaciones en el gen *CALR* y su relación con la aparición de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. Las mutaciones del gen *CALR* asociadas con casos de neoplasias mieloproliferativas crónicas ocurren predominantemente en el exón 9. Estas mutaciones, principalmente inserciones y deleciones, generan una nueva secuencia de aminoácidos en el extremo C-terminal de la proteína. La eliminación de 52-pb (mutación tipo 1) y la inserción de 5-pb (mutación tipo 2) ocurren en el 80 al 90% de los casos estudiados. La modificación del extremo C-terminal se asocia fuertemente con su efecto oncogénico. La existencia de mutaciones en el gen *CALR* se ha relacionado con características clínicas distintivas y buen pronóstico. Asimismo, se ha sugerido que las mutaciones en *CALR* ocurren en la fase temprana de la aparición de las neoplasias atribuyéndole un papel conductor de la transformación.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia; neoplasias mieloproliferativas crónicas; mutación; proliferación.

#### Abstract

Myeloproliferative neoplasms represent a broad group of genetic disorders characterized by the presence of *JAK2* and *MPL* mutations. Discovery of somatic mutations in calreticulin gene (*CALR*) in essential thrombocythemia and primary myelofibrosis open up the possibility to include a new molecular marker to increase the diagnostic accuracy for these neoplasms. This paper describes the mutation profile of *CALR* and the relationship with the origin and prognosis impact of myeloproliferative neoplasms. All mutations in calreticulin gene (*CALR*) associated with myeloproliferative neoplasms occurs on exon 9. These mutations, classified as insertions and deletions, generate a new C-terminal amino acid sequence. Deletion of 52-bp (type 1 mutation) and insertion of 5-bp (type 2 mutation) are found in 80-90% of all reported cases. C-terminal modifications are suggested to drive the oncogenic pathway. The presence of mutations in calreticulin gene (*CALR*) have been related to clinical distinctive characteristics and good prognosis. *CALR* mutations appear early in myeloproliferative neoplasms and could potentially be used as transformation marker.

**KEYWORDS:** Leukemia; Myeloproliferative neoplasms; Mutation; Proliferation.

<sup>1</sup> División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez.

<sup>2</sup> Facultad de Químico Farmacobiología. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

<sup>3</sup> Laboratorios Mendel. Mendelab SA de CV, Morelia, Michoacán, México.

**Recibido:** abril 2021

**Aceptado:** mayo 2021

#### Correspondencia

Carlos Cortés Penagos  
carlos.cortes@umich.mx

**Este artículo debe citarse como:** Morales-Herrejón R, Pérez-Contreras VA, Cortés-Penagos C. Mutaciones en el gen *CALR* y su papel en el diagnóstico y pronóstico de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. Hematol Méx. 2021 abril-junio; 22 (2): 88-96.

## ANTECEDENTES

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas negativas al marcador cromosoma Filadelfia, que incluyen a la policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, se caracterizan por la proliferación clonal descontrolada de células madre y progenitores hematopoyéticos, lo que resulta en el incremento del número de células maduras de uno o más de los linajes sanguíneos mieloides.<sup>1</sup> La principal característica genética que define a estos padecimientos es la existencia de una mutación activadora de la proteína JAK2, que consiste en la sustitución del aminoácido valina (V) por fenilalanina (F) en la posición 617 de la secuencia proteica (V617F). Esta mutación, clasificada como *missense*, ocurre en aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes al momento del diagnóstico de alguna de las neoplasias mieloproliferativas crónicas.<sup>2,3</sup> La proteína JAK2 pertenece a una familia de proteínas con actividad de cinasa que participan en la regulación de la proliferación de las células de la sangre a partir sus progenitores a través de la interacción con receptores de citocinas. La mutación JAK2V617F, identificada en 2005, genera una activación constitutiva del dominio cinasa de la proteína y, por tanto, un incremento en la fosforilación de sus sustratos, lo que se asocia con aumento en la respuesta inducida por las citocinas.<sup>4</sup> Recientemente se identificaron otras mutaciones somáticas en pacientes negativos para la mutación JAK2V617F, tal es el caso de mutaciones *missense* en el exón 12 del mismo gen *JAK2*, así como en el gen *MPL* que codifica para el receptor de la trombopoyetina. Las mutaciones en *MPL* tienen lugar en el exón 10 que originan una sustitución de aminoácidos en la secuencia de la proteína, particularmente el triptófano (W) en la posición 515 y la serina (S) en la posición 505 (W515L; W515K; W515A; W515R; S505N). Las mutaciones en *MPL* se han reportado en el 5-10% de los casos de trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria; sin embargo,

no se han identificado en casos de policitemia vera.<sup>5</sup> Las mutaciones de *MPL* descritas generan una ganancia de función y conllevan a la activación del receptor en ausencia de la unión de la trombopoyetina y la consecuente señalización constitutiva de la vía proteínas JAK y reguladores de la transcripción (STAT).<sup>6</sup>

En 2013 dos estudios independientes demostraron una frecuencia alta de mutaciones en el gen que codifica para la proteína calreticulina (*CALR*) en casos de neoplasias mieloproliferativas crónicas. En el estudio de Nangalia y colaboradores se analizaron 151 pacientes identificándose, además de las mutaciones en los genes *JAK2* y *MPL*, mutaciones en el gen *CALR*. Estas mutaciones se detectaron en los pacientes que no mostraron mutaciones en *JAK2* o *MPL*. Las mutaciones identificadas incluyeron 19 variantes, todas ellas correspondientes a inserciones, deleciones o ambas, localizadas en el exón 9 del gen codificante. Todas las mutaciones generan un corrimiento del marco de lectura en +1 pares de bases modificando el extremo C terminal canónico de la proteína *CALR*.<sup>7</sup> En este mismo estudio se ensayó el estado mutacional de *CALR* en pacientes con otras neoplasias hematológicas, así como otros tipos de cáncer, encontrándose mutaciones de *CALR* en el 8% de los casos de síndromes mielodisplásicos y en ningún caso en otras neoplasias.<sup>7</sup>

En el estudio de Klampfl y colaboradores (2013), se analizaron 1107 muestras de pacientes con alguna neoplasia mieloproliferativa crónica, y se observó que las mutaciones en el gen *CALR* solo estaban presentes en casos de trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, no así en pacientes con policitemia vera, determinando que esta mutación es excluyente con aquellas en los genes *JAK2* y *MPL*.<sup>4</sup> Entre los pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria negativos para mutaciones en *JAK2* y *MPL*, las mutaciones en *CALR* se identificaron en

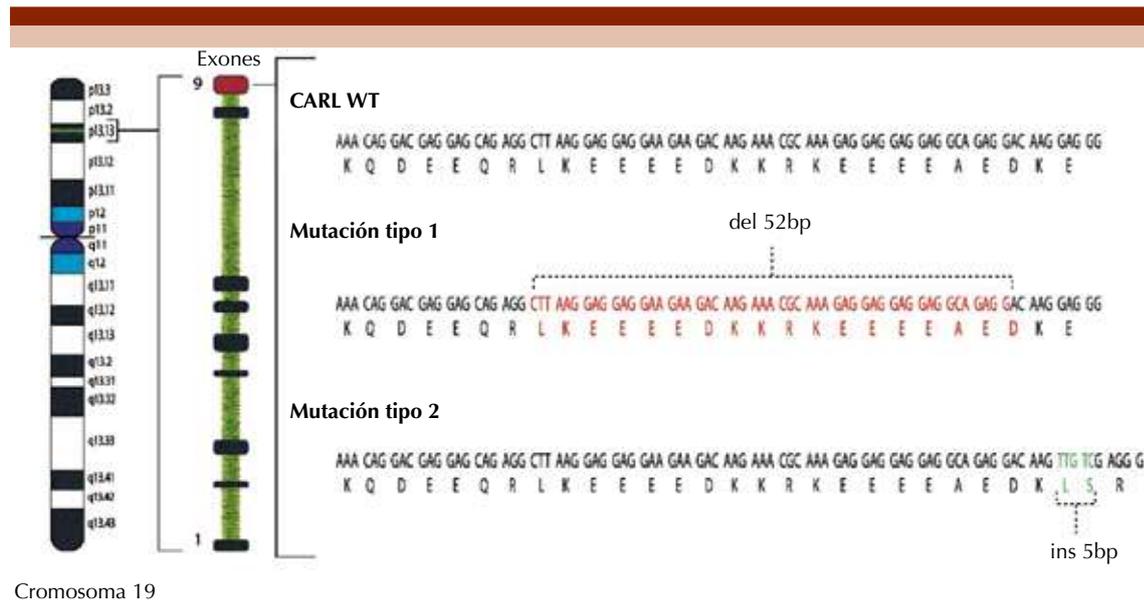
un 67 y 88%, respectivamente. Estas mutaciones incluyeron un total de 36 diferentes variantes, todas ellas sobre el exón 9 de *CALR* y, de igual forma, correspondieron a mutaciones INDEL (inserción-delección).<sup>4</sup> En este mismo trabajo se investigó la existencia de mutaciones en el gen *CALR* en otros tipos de neoplasias mieloides (leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico, leucemia mielomonocítica crónica y anemia resistente con sideroblastos en anillo). Todos los casos analizados fueron negativos para mutaciones en *CALR* con excepción de tres pacientes con un diagnóstico de anemia resistente con sideroblastos en anillo (RARS).<sup>4</sup> Hasta la fecha más de 50 diferentes tipos de INDELS se han descrito para el gen *CALR*.

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE CALR

La proteína CALR fue identificada por primera vez en células de músculo esquelético por Ostwald y MacLennan en 1974, quienes, al caracterizar proteínas que se unían a calcio en el retículo sarcoplásmico, identificaron una proteína con alta afinidad por este ion que denominaron HABP (*high affinity binding protein*).<sup>8</sup> Quince años después, y gracias a los avances en las técnicas moleculares, se clonó y caracterizó la secuencia de aminoácidos de HABP.<sup>9</sup> La comparación de su secuencia con la de otras proteínas de unión a calcio reportadas hasta entonces en la bibliografía reveló que la secuencia era idéntica a las de calregulinas (CRP55, CaBP3, ERp60), así como a la proteína calsecuestrina.<sup>10</sup> El nombre de “calreticulina” surge de un consenso que refleja su capacidad de unión al ion calcio y su localización particular en el retículo sarcoplásmico/endoplásmico.<sup>10,11</sup> El gen homónimo (*CALR*) se localiza en el cromosoma 19 (19p13.13) con una estructura de 9 exones en un total de 5891pb de longitud (**Figura 1**).<sup>12</sup> CALR madura es una proteína de 417 aminoácidos (46 kDa) que consta de tres dominios estructural y funcionalmente

diferentes. El primero es un dominio globular conservado N-terminal de unión a lectina (residuos 1-180), que consiste en una secuencia señal de retención en el retículo endoplásmico y que desempeña, además, un importante papel como chaperona y de unión a  $Zn^{2+}$ .<sup>13</sup> El dominio intermedio o dominio P (por su abundancia en el aminoácido prolina) [residuos 181-290] tiene alta afinidad, pero baja capacidad de sitios de unión para el ion  $Ca^{2+}$ .<sup>13</sup> Finalmente, el tercer y último dominio C-terminal (residuos 291-400) contiene múltiples sitios de unión a calcio, con baja afinidad, pero alta capacidad en contraste con el dominio P y está implicado en la homeostasia celular de este ion. La parte final del dominio C-terminal la constituye la secuencia señal KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu), implicada en la retención de CALR en el retículo endoplásmico (**Figura 1**). Esta secuencia de aminoácidos está presente en varias de las proteínas residentes del RE y permite la recuperación de las mismas desde el aparato de Golgi.<sup>12,13</sup>

El  $Ca^{2+}$  desempeña un importante papel en las células como una molécula de señalización que influye en diversos procesos celulares. La mayoría del  $Ca^{2+}$  intracelular es almacenado en el lumen del retículo endoplásmico y cualquier modificación en el almacenamiento del mismo dentro de este compartimiento, así como cualquier obstrucción en su liberación, tienen el potencial de modificar diversas cascadas de señalización intracelular.<sup>14</sup> CALR utiliza dos regiones como sitios de unión de  $Ca^{2+}$ , uno de alta capacidad y baja afinidad compuesto de 43 residuos de aminoácidos ácidos con capacidad para unir 25 moles de  $Ca^{2+}$  por mol de proteína y otro sitio con alta afinidad y baja capacidad de unión (un mol de  $Ca^{2+}$  por mol de proteína), que se ubica en el dominio rico en prolina (dominio P).<sup>15</sup> No es sorprendente que la sobreexpresión de calreticulina conduzca a mayores cantidades de  $Ca^{2+}$  en las reservas intracelulares, mientras que las células deficientes en



**Figura 1.** Estructura del gen *CALR* y mutaciones asociadas con neoplasias mieloproliferativas. El gen *CALR* se localiza en el cromosoma 19 (19p13.13) y está conformado por nueve exones. Las mutaciones más frecuentes en neoplasias mieloproliferativas (NMP) son las denominadas mutación tipo 1 o pérdida de 52 pb (rojo) y mutación tipo 2 o inserción de 5pb (verde). Los aminoácidos correspondientes a cada codón se presentan en código de una letra.

esta proteína presentan una capacidad reducida de almacenamiento de este ion y liberación lenta del mismo.<sup>16</sup> Dentro del RE las proteínas nacientes interactúan con diversas chaperonas moleculares entre las que destacan calreticulina y calnexina.<sup>17</sup> Ambas chaperonas constituyen el denominado ciclo calreticulina-calnexina que es responsable del correcto plegamiento de las nuevas glicoproteínas sintetizadas.<sup>16</sup> Además de las funciones canónicas relacionadas con el retículo endoplásmico, *CALR* se localiza en el citosol, núcleo, así como en la superficie celular y también extracelularmente, donde cumple múltiples funciones como mediador crítico de procesos fisiológicos y patológicos, como la respuesta inmunitaria, modulación de vías de señalización, adhesión celular, proliferación, apoptosis y desarrollo embrionario, por nombrar algunos.<sup>16</sup>

### MUTACIONES DE *CALR* EN LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Los primeros reportes de las mutaciones en el gen *CALR* en los casos de trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria negativos a mutaciones en *JAK2* y *MPL*, mostraron un patrón llamativo de mutaciones somáticas. Todas las mutaciones encontradas sobre este gen corresponden a inserciones y deleciones, con más de 50 variantes distintas descritas hasta la fecha. Inicialmente se encontró que las mutaciones en *CALR* y *JAK2* eran mutuamente excluyentes; sin embargo, Wenyi y Zhongxin (2015) reportaron algunos casos donde coexisten ambas mutaciones y determinaron que la frecuencia de mutación mutua es inferior al 1%.<sup>18</sup> Las mutaciones en *CALR* se encuentran aproximadamente en el 20-25% de

todos los pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, lo que indica que *CALR* es el segundo gen más frecuentemente mutado en las neoplasias mieloproliferativas crónicas.<sup>19</sup>

Todas las mutaciones en *CALR* generan un cambio en el marco de lectura en el último exón del gen. Sin embargo, destacan por su frecuencia dos mutaciones que representan del 80 al 90% de los casos estudiados. La mutación tipo 1 que consiste en una eliminación (delección) de 52-pb (c.1092\_1143del; p. L367fs\*46) y la mutación tipo 2 incluyen una inserción de 5-pb (c.1154\_1155insTTGTC; pK385fs\*47). **Figura 1**

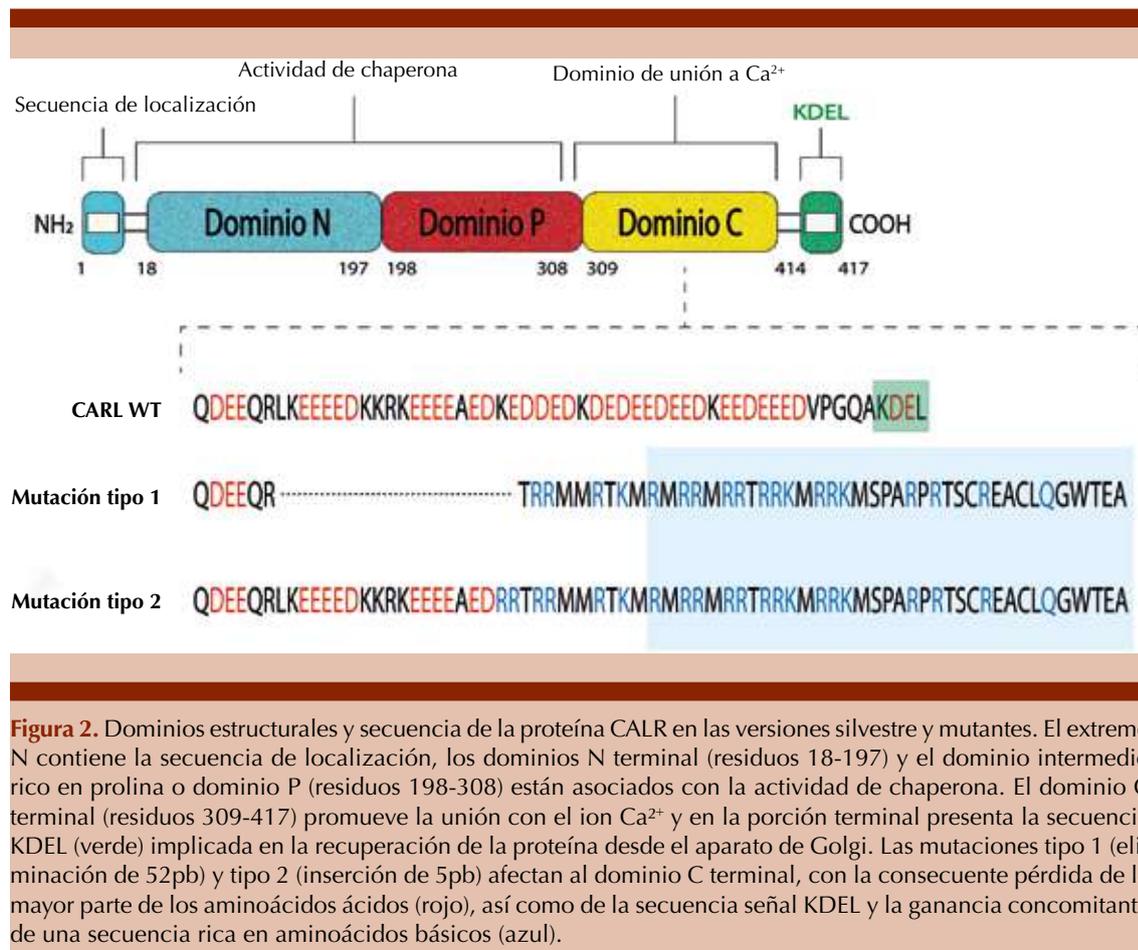
La mayor parte de las mutaciones en *CALR* se muestran como heterocigotas, mientras que las mutaciones homocigotas son muy raras y en su mayor parte son inserciones de 5 pb (mutación tipo 2). Varios reportes indican que la mutación tipo 1 es más frecuente en mielofibrosis primaria en comparación con trombocitemia esencial.<sup>12,20</sup> Todas las mutaciones de *CALR* que se han detectado provocan un desplazamiento en el marco de lectura de +1 y dan como resultado una nueva secuencia de aminoácidos en el extremo C-terminal que es común en todas las proteínas *CALR* mutantes.<sup>21</sup> El alcance de las modificaciones C-terminal varía, pero todas las variantes comparten la pérdida de una secuencia de 27 aminoácidos con una ganancia concomitante de una nueva secuencia peptídica de 36 aminoácidos.<sup>7</sup> Estas mutaciones resultan en la pérdida de la mayor parte del dominio ácido C-terminal, así como de la señal de retención KDEL. Según el tipo de mutación, las proteínas mutantes retienen cantidades variables de los aminoácidos cargados negativamente de la versión nativa. Con la delección de 52 pb (mutación tipo 1) se pierden casi todos los aminoácidos con carga negativa, mientras que con la inserción de 5 pb (mutación tipo 2) se retiene aproximadamente la mitad de los aminoácidos con carga negativa, lo que repercute finalmente en la unión y afinidad por el  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>4,12</sup> **Figura 2**

De esta manera, la disminución de la unión del  $\text{Ca}^{2+}$  y la pérdida del motivo de retención en el retículo endoplásmico KDEL son las principales consecuencias de las mutaciones sobre las cuales se estima puede mediar la acción patogénica en los pacientes que expresan *CALR* mutada.<sup>19</sup>

El análisis funcional de la mutación más frecuente de *CALR* (tipo 1; c.1092\_1143del) reveló un aumento en el crecimiento de células dependiente e independiente de citocinas.<sup>22</sup> Curiosamente, la evaluación de las cinasas y las actividades de señalización demostraron que las mutaciones de *CALR* generaban la activación de STAT5, similar a lo observado en las células portadoras de la mutación JAK2V617F. Asimismo, se han identificado mutaciones del gen *CALR* en células madre o progenitoras provenientes de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas, que se mantienen presentes durante el curso de la enfermedad. En conjunto, estos datos sugieren que las mutaciones en el gen *CALR* representa un evento desencadenante de la enfermedad con un papel similar al de las mutaciones en JAK2 o MPL.<sup>2,4</sup>

## ASPECTOS CLÍNICOS ASOCIADOS CON LAS MUTACIONES DE *CALR*

El fenotipo clínico y pronóstico de los casos de trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria sin mutación en *JAK2* se ha caracterizado ampliamente; esta población tiende a ser más joven, con recuentos plaquetarios más altos, reducidas tasas de trombosis y mejor supervivencia. Mucho de lo que se ha sabido sobre esta cohorte puede ahora atribuirse específicamente a la existencia de mutaciones en *CALR*. El efecto pronóstico de las mutaciones en calreticulina lo sugirieron Klampfl y colaboradores (2013), quienes encontraron que los pacientes con mielofibrosis primaria positivos para mutaciones en *CALR* tuvieron una supervivencia global significativamente mayor en comparación con cualquiera de los sujetos JAK2V617F y MPLW515 positivos,



esta observación también se reportó para los casos de trombocitemia esencial.<sup>12,23</sup> Los pacientes con diagnóstico de trombocitemia esencial con mutación en *JAK2* o *CALR* son diferentes y tienen características biológicas y clínicas distintivas, incluso, pueden representar dos enfermedades diferentes.<sup>24</sup> Los estudios en trombocitemia esencial han demostrado que las mutaciones de *CALR* se asocian con una edad más joven, sexo masculino, concentraciones bajas de hemoglobina y un número de leucocitos y plaquetas más alto, así como menor probabilidad de eventos trombóticos.<sup>25</sup>

Los pacientes con mielofibrosis primaria positivos para mutaciones de gen *CALR* muestran

características clínicas similares a los casos de trombocitemia esencial, así como mayor supervivencia en comparación con los pacientes con mielofibrosis primaria portadores de la mutación *JAK2V617F* o mutaciones en el exón 10 de *MPL*. En un estudio de 617 pacientes con mielofibrosis primaria, de los que 140 tuvieron alguna de las mutaciones en *CALR*, se encontró que aquellos con una mutación tipo 1 tuvieron supervivencia global mayor en comparación con los que albergan la mutación *JAK2V617F*, mientras que no se observaron diferencias entre las mutaciones tipo 1 y 2 de *CALR*.<sup>26</sup> Cabe mencionar que, así como en muchas enfermedades existen mutaciones denominadas conductoras y mutaciones modificadoras o adicionales,

en las neoplasias mieloproliferativas crónicas muchas de estas mutaciones modificadoras se presentan en genes encargados de la regulación epigenética (*DNMT3A*, *TET2*, *IDH1/2*, *ASXL1*).<sup>27</sup> En la mielofibrosis primaria ocurre un efecto sinérgico entre las mutaciones en *CALR* y *ASXL1* y se ha demostrado que en estos casos la supervivencia es mayor cuando se presenta *CALR+*, *ASXL1-* (media de 10.4 años) y menor en los casos *CALR-*, *ASXL1+* (media de 2.3 años). Sin embargo, los pacientes doble positivos o doble negativos tienen supervivencia similar con riesgo intermedio (media de 5.8 años).<sup>18</sup>

#### PAPEL DE LAS MUTACIONES EN *CALR* COMO PRECURSORAS DE LA TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA

Se ha sugerido que las mutaciones en *CALR* ocurren en la fase temprana de la aparición de las neoplasias mieloproliferativas crónicas; el análisis clonal ha mostrado que las mutaciones sobre este gen aparecen al comienzo de la enfermedad, lo que es consistente con su papel como mutación conductora.<sup>7</sup> Las mutaciones en *CALR* pueden identificarse en los nichos donde residen las células madre hematopoyéticas y progenitoras, asignándole su valor como evento temprano en la patogénesis de las neoplasias mieloproliferativas crónicas.<sup>4,7</sup> Una evidencia indirecta que sugiere que las alteraciones de *JAK2*, *MPL* y *CALR* son mutaciones conductoras en las neoplasias mieloproliferativas crónicas es el hecho de que estas mutaciones definen distintas afecciones dentro de la mielofibrosis primaria y muestran características clínicas y pronósticos distintivos y particulares.<sup>28,29</sup> Además, la sobreexpresión de la mutación más frecuente de *CALR* (mutación tipo 1) causa un crecimiento independiente de citocinas *in vitro*, lo que apoya aún más su papel como mutación conductora.<sup>4</sup>

Debido a la exclusión mutua entre las mutaciones de *JAK2* y *MPL* con respecto a las mutaciones de *CALR* en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas, aunado a la similitud en cuanto a características clínicas y biológicas, puede establecerse que la proteína mutante *CALR* participa en la vía *MPL*-*JAK2*.<sup>21</sup> Aunque el mecanismo subyacente no está del todo claro, se ha encontrado que la expresión de la mutación *CALR* induce la activación independiente de citocinas de *JAK2*, en las células Ba/F3.<sup>4</sup> Se ha observado, además, que las células de la médula ósea de pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria que tienen mutaciones en *CALR* muestran la formación de colonias endógenas de megacariocitos; la presencia de estas colonias ha llevado a pensar que se produce la activación celular autónoma del receptor *MPL* o de alguna de las moléculas asociadas con su vía de señalización "río abajo".<sup>30</sup> Estas observaciones han llevado a los investigadores a estudiar las propiedades oncogénicas de *CALR*, mediante la expresión de las mutaciones tipos 1 y 2 en líneas celulares donde la proliferación depende de la existencia de citocinas; los estudios resultantes han mostrado que las mutantes *CALR* inducen la proliferación celular independiente de citocinas en una manera dependiente de la expresión de *MPL*, pero independiente de la expresión de otra clase de receptores de citocinas tipo I.<sup>31</sup> Este crecimiento independiente de citocinas también se encontró asociado con concentraciones elevadas de ERK 1/2 y STAT5 fosforilados.<sup>31</sup> Estos datos implican que la mutante *CALR* activa las vías de señalización mediadas por *JAK2*, presumiblemente por la activación del receptor *MPL* en ausencia de la trombopoyetina (TPO).<sup>21</sup> Se ha visto que la expresión de la mutante *CALR* induce trombocitosis, pero no eritrocitosis o leucocitosis, lo que es consistente con los resultados de los estudios *in vitro* que señalan que *CALR*

mutada activa exclusivamente a MPL cuya expresión y función está limitada a los megacariocitos.

## CONCLUSIONES

Las mutaciones en el gen que codifica para la proteína chaperona CALR asociada con el establecimiento y desarrollo de neoplasias mieloproliferativas crónicas, particularmente de trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria, representan nuevos marcadores moleculares que permitirán ampliar el conocimiento de la fisiopatología de este grupo de enfermedades. En este sentido, podemos considerar a CALR un oncogen novedoso porque su función es distinta a lo establecido para los reguladores clásicos de la proliferación celular (receptores, cinasas de proteína, factores de transcripción, etc.). Sin embargo, y en concordancia con el origen común de las neoplasias mieloproliferativas crónicas negativas para el cromosoma Filadelfia, se ha demostrado la asociación de las versiones mutadas de CALR con la activación de la vía JAK-STAT a través de la interacción con el receptor MPL. Las mutaciones en el gen CALR corresponden a inserciones y ganancias (deleciones) de nucleótidos, las mutaciones tipo 1 (delección de 52 pb) y tipo 2 (inserción de 5pb) son las más comúnmente detectadas. Los casos de trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria que muestran mutaciones en el gen CALR son clínicamente distintos de los portadores de mutaciones en JAK2 o MPL, por lo que constituyen afecciones únicas dentro de este conjunto de neoplasias. Hasta la fecha no se ha podido establecer una diferencia en el valor pronóstico entre los dos tipos de mutaciones para los casos de trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria; sin embargo, los reportes más recientes indican que estas mutaciones determinan un pronóstico favorable comparado con lo establecido para las mutaciones JAK2 y MPL. El papel de CALR como marcador pronóstico y posible blanco terapéutico de las neoplasias mieloproliferativas crónicas aún se está escribiendo.

## REFERENCIAS

1. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117 (19): 5019-5032. doi. 10.1182/blood-2011-01-293050.
2. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352 (17): 1779-1790. doi. 10.1056/NEJMoa051113.
3. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms. A contemporary review. *JAMA Oncology* 2015; 1 (1): 97-105. doi. 10.1001/jamaoncol.2015.89.
4. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan A, Nivarthi H, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013; 369 (25): 2379-2390. doi. 10.1056/NEJMoa1311347.
5. Jones A, Cross N, White H. Rapid identification of JAK2 exon 12 mutations using high resolution melting analysis. *Haematologica* 2008; 93 (10): 1560-1564. doi. 10.3324/haematol.12883.
6. Furtado LV, Weigelin HC, Elenitoba-Johnson KS, Betz BL. Detection of MPL mutations by a novel allele-specific PCR-based strategy. *J Mol Diag* 2013; 15 (6): 810-818. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2013.07.006>.
7. Nangalia J, Massie C, Baxter E, Nice F, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013; 369 (25): 2391-2405. doi. 10.1056/NEJMoa1312542.
8. Ostwald TJ, MacLennan DH. Isolation of a high affinity calcium-binding protein from sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1974; 249 (3): 974-979.
9. Fliegel L, Burns K, MacLennan DH, Reithmeier RA, et al. Molecular cloning of the high affinity calcium-binding protein (calreticulin) of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1989; 264 (36): 21522-21528.
10. Michalak M, Milner RE, Burns K, Opas M. Calreticulin. *Biochem J* 1992; 285 (3): 681-692.
11. Smith M, Koch G. Multiple zones in the sequence of calreticulin (CRP55, calregulin, HACBP), a major calcium binding ER/SR protein. *EMBO J* 1989; 8 (12): 3581-3586.
12. Guglielmelli P, Nangalia J, Green A, Vannucchi A. CALR mutations in myeloproliferative neoplasms: hidden behind the reticulum. *Am J Hematol* 2014; 89 (5): 453-456. doi. 10.1002/ajh.23678.
13. Sun C, Zhang S, Li J. Calreticulin gene mutations in myeloproliferative neoplasms without Janus kinase 2 mutations. *Leuk Lymph* 2014; 56 (6): 1593-1598. doi. 10.3109/10428194.2014.953153.
14. Greber UF, Gerace L. Depletion of calcium from the lumen of endoplasmic reticulum reversibly inhibits passive diffusion and signal-mediated transport into the nucleus. *J Cell Biol* 1995; 128 (1): 5-14. doi. 10.1083/jcb.128.1.5.

15. Barsh S, Michalak M. Expression of calreticulin in *Escherichia coli* and identification of its Ca<sup>2+</sup> binding domains. *J Biol Chem* 1991; 266 (32): 21458-21465.
16. Michalak M, Groenendyk J, Szabo E, Gold LL, et al. Calreticulin, a multi-process calcium-buffering chaperone of the endoplasmic reticulum. *Biochem J* 2009; 417 (3): 651-666. doi. 10.1042/BJ20081847.
17. Bedard K, Szabo E, Michalak M, Opas M. Cellular functions of endoplasmic reticulum chaperones calreticulin, calnexin, and ERp57. *Inv Rev Cytol* 2005; 245: 91-121. doi. 10.1016/S0074-7696(05)45004-4.
18. Wenyi L, Zhongxin Y. Calreticulin (CALR) mutation in myeloproliferative neoplasms. *Stem Cell Investig* 2015; 2 (16): 1-10. doi. 10.3978/j.issn.2306-9759.2015.08.01.
19. Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014; 123 (24): 3714-3719. doi. 10.1182/blood-2014-03-530865.
20. Ji-Hun J, Hwan-Tae L, Ja-Young S, Yiel-Hea S, et al. Screening PCR versus sanger sequencing: detection of CALR mutations in patients with thrombocytosis. *Ann Lab Med* 2016; 36 (4): 291-299. doi. 10.3343/alm.2016.36.4.291.
21. Araki M, Komatsu N. Novel molecular mechanism of cellular transformation by a mutant molecular chaperone in myeloproliferative neoplasms. *Cancer Science* 2017; 108 (10): 1907-1912. doi. 10.1111/cas.13327.
22. Chih-Cheng C, Jyh-Pyng G, Chou HJ, You JY, et al. Frequencies, clinical characteristics, and outcome of somatic CALR mutations in JAK2-unmutated essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 2014; 93 (12): 2029-2036. doi. 10.1007/s00277-014-2151-8.
23. Tefferi A, Wasse E, Guglielmelli P, Gangat N, et al. Type 1 vs type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: a collaborative study of 1027. *Am J Hematol* 2014; 89 (8):E121-124. doi. 10.1002/ajh.23743.
24. Rumi E, Pietra D, Ferrett V, Klampfl T, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood* 2014; 123 (10): 1544-1551. doi. 10.1182/blood-2013-11-539098.
25. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, Pacilli A, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood* 2014; 123 (10): 1552-1555. doi. 10.1182/blood-2013-11-538983.
26. Guglielmelli P, Rotunno G, Fanelli T, Pacilli A, et al. Validation of the differential prognostic impact of type 1/type 1-like versus type 2/type 2-like CALR mutations in myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2015; 5 (10): 1-5. doi. 10.1038/bcj.2015.90.
27. Shih A, Abdel-Wahab O, Patel J, Levine R. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12 (9): 599-612. doi. 10.1038/nrc3343.
28. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, Guglielmelli P, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood* 2014; 124 (7): 1062-1069. doi. 10.1182/blood-2014-05-578435.
29. Shivarov V, Ivanova M, Tiu R. Mutated calreticulin retains structurally disordered C terminus that cannot bind Ca<sup>2+</sup>: some mechanistic and therapeutic implications. *Blood Cancer J* 2014; 4 (2): 185-190. doi. 10.1038/bcj.2014.7.
30. Mondet J, Park JH, Menard A, Marzac C, et al. Endogenous megakaryocytic colonies underline association between megakaryocytes and calreticulin mutations in essential thrombocythemia. *Haematologica* 2015; 100 (5): 1176-1178. doi. 10.3324/haematol.2014.118927.
31. Araki M, Yang Y, Masubuchi N, Hironaka Y, et al. Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2016; 127 (10): 1307-1316. doi. 10.1182/blood-2015-09-671172.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i2.4444](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.4444)

## Administración de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19

### Administration of convalescent plasma in patients with COVID-19.

Jaime David Macedo-Reynada,<sup>1</sup> Yanet Ventura-Enríquez<sup>2</sup>

#### Resumen

En el momento actual, no existen opciones terapéuticas específicas o vacuna contra la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). La opción con plasma convaleciente resulta atractiva, dados sus precedentes en pandemias previas, su rápida disponibilidad y su bien conocido perfil de bioseguridad. Se propone la eficacia del uso de inmunidad pasiva mediante la transfusión de plasma convaleciente a través de distintos mecanismos de acción (neutralización, citotoxicidad mediada por anticuerpos, activación del complemento, inmunomodulación). La administración de plasma convaleciente está aprobada en pacientes con datos de gravedad o criterios de complicabilidad. Los resultados disponibles de experiencias internacionales y locales demuestran adecuado perfil de bioseguridad (menos de 1% de eventos adversos graves reportados). La evidencia de la eficacia de la intervención es limitada a no más de seis series de casos, destacando la necesidad de una administración temprana, un seguimiento estrecho de variables de desenlace y la comunicación de series más robustas y con mayor fortaleza metodológica. En nuestro país diversos grupos están realizando esfuerzos colaborativos o metacéntricos, lo que ayudará a dilucidar la relevancia de esta intervención en un panorama aún complejo de una epidemia que se encuentra en su cenit sin que se cuente con herramientas específicas para su tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Plasma; SARS-CoV-2; inmunidad pasiva; COVID-19.

#### Abstract

At the present time, there are no specific therapeutic options or vaccine against SARS-CoV-2 disease (COVID-19). The convalescent plasma option is attractive given its precedents in the context of previous pandemics, its rapid availability in areas where the epidemic is active, and its well-known biosecurity profile. There is emerging evidence that proposes the effectiveness of the use of passive immunity through convalescent plasma transfusion, which would exert its effect through different mechanisms of action (neutralization, antibody-mediated cytotoxicity, complement activation, immunomodulation). Globally, the use of convalescent plasma is approved in patients with severe disease criteria or high risk of complication. The available results of international and local experiences demonstrate an adequate biosecurity profile of the use of convalescent plasma with a rate of serious adverse events related to the intervention of less than 1%. So far, the evidence of the efficacy of the intervention is limited to no more than six case series, highlighting the need for early administration, close monitoring of outcome variables, and communication of more robust series with greater methodological strength. In our country, several groups are making collaborative and/or metacentric efforts, which will help us to clarify the relevance of this intervention in a still complex panorama of an epidemic that is its highest point without specific tools for its treatment.

**KEYWORDS:** Plasma; SARS-CoV-2; Passive immunity; COVID-19.

<sup>1</sup> Hematólogo adscrito al Banco de Células Troncales, CMNR, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Hematóloga adscrita al Centro Médico Naval, Ciudad de México.

**Recibido:** junio 2020

**Aceptado:** mayo 2021

#### Correspondencia

Yanet Ventura Enríquez  
yanereb@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Macedo-Reynada JD, Ventura-Enríquez Y. Administración de plasma convaleciente en COVID-19. Hematol Méx. 2021 abril-junio; 22 (2): 97-110.

## ANTECEDENTES

La epidemia del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se originó en diciembre de 2019 en Wuhan, China.<sup>1</sup> El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) constituía una emergencia de salud pública de importancia internacional. El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró oficialmente la pandemia, que se ha extendido de manera global, con un acumulado de casi 9 millones de casos y 500,000 fallecimientos.<sup>2</sup>

En el momento actual, no existen opciones terapéuticas específicas o vacuna contra la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). Están en investigación terapias como remdesivir (antiviral que disminuye la producción de ARN viral),<sup>3,4</sup> favipiravir (antiviral análogo de nucleósidos que inhibe la síntesis de la cadena de ARN),<sup>5,6</sup> hidroxiclороquina-cloroquina (limita la replicación del SARS-CoV-2),<sup>7</sup> hidroxiclороquina-azitromicina (favorece la eliminación viral),<sup>8</sup> lopinavir-ritonavir (inhibe la actividad proteasa del coronavirus),<sup>9</sup> anticuerpos monoclonales (tocilizumab, antagonista del receptor de la IL-6)<sup>10</sup> y plasma de donadores convalecientes (inmunoterapia pasiva).<sup>11</sup>

La opción con plasma convaleciente resulta atractiva, dados sus precedentes en el contexto de pandemias previas, su rápida disponibilidad en zonas donde la epidemia se encuentre activa y su bien conocido perfil de bioseguridad.

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL USO DE PLASMA CONVALECIENTE

A inicios del siglo XX, el plasma convaleciente se utilizó como una intervención de

inmunidad pasiva para el tratamiento en brotes epidémicos de infecciones virales, como poliomielitis,<sup>12</sup> varicela,<sup>13,14</sup> parotiditis<sup>15</sup> e influenza.<sup>16</sup> Durante la pandemia de influenza (1918-1925) se evaluó el uso de componentes sanguíneos en el tratamiento hospitalario de neumonía viral *versus* un grupo control. Un metanálisis realizado casi un siglo después mostró reducción de la tasa cruda de fatalidad del 37% en los controles a un 16% en los pacientes que recibieron la intervención. El beneficio se vio maximizado si éstos recibían el tratamiento en los primeros 5 días de la aparición de las complicaciones por neumonía.<sup>17</sup> A pesar de las limitaciones de ese estudio (no cegado, sin distribución al azar, sin control con placebo), se destacó el potencial beneficio del plasma convaleciente en la era moderna, por lo que cobró nuevo interés con el surgimiento de nuevas pandemias. El uso de plasma convaleciente se recomendó como tratamiento empírico contra SARS-CoV, MERS, influenza aviar H5N1 e influenza H1N1 y durante el brote por el virus Ébola en 2014.<sup>18-21</sup> En un estudio en el que se incluyeron 99 pacientes con influenza pandémica A H1N1 en 2009, se observó que en los 20 pacientes en estado crítico que recibieron plasma convaleciente hubo reducción en la mortalidad (OR 0.20; IC95% 0.06-0.69; p = 0.011) e incluso disminución de la carga viral y respuesta sérica de citocinas (IL-6, IL-19, TNF- $\alpha$ ).<sup>22</sup> Estudios descriptivos sugieren que la administración de plasma convaleciente en pacientes con SARS permite reducir la estancia hospitalaria y la mortalidad (sobre todo cuando se administra de manera temprana) y es suficientemente seguro.<sup>23,24</sup> En el caso de MERS los hallazgos previos han sugerido la administración de plasma convaleciente ante situaciones clínicas en los que no existen vacunas o medicamentos específicos.<sup>25,26</sup>

## ADMINISTRACIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE EN COVID-19: EVIDENCIA DISPONIBLE (EXPERIENCIA INTERNACIONAL)

De acuerdo con una revisión sistemática que evaluó la experiencia clínica de China con la administración de plasma convaleciente, hasta el 5 de mayo de 2020 en ese país se habían recolectado 2000 muestras de plasma convaleciente, administrándose a al menos 700 pacientes con COVID-19.<sup>27,28</sup> Según los datos reportados en esta revisión, se recolectaron entre 200 y 400 mL de plasma en cada donación, con títulos de anticuerpos > 1:160. Al revisar toda la evidencia clínica generada hasta ese momento, se identificaron y analizaron tres estudios clínicos, evaluando a 19 pacientes que recibieron terapia con plasma convaleciente.<sup>29,30,31</sup>

Los detalles de estos tres estudios (un estudio piloto, una serie de casos y un informe de caso) se muestran en el **Cuadro 1**. En los tres estudios la mediana de edad fue de 55 años (IQR: 46 a 67 años), la edad de los pacientes fue de 30 a 78 años. La mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la admisión y la transfusión de plasma convaleciente fue de 4 días (IQR: 2 a 8 días) y 19 días (IQR: 14 a 20 días), respectivamente. Siete pacientes tenían enfermedades crónicas (enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o ambas, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión). Antes de la terapia con plasma convaleciente, 12 pacientes recibieron esteroides (metilprednisolona) y todos los pacientes recibieron algún antiviral como terapia convencional, 12 pacientes estaban con ventilación mecánica, 6 con oxígeno por cánula nasal de alto flujo y 2 recibieron oxigenación convencional con cánula nasal de bajo flujo.

Se formó un grupo de control histórico mediante una selección aleatoria de 10 pacientes, de la

cohorte del estudio de Duan y colaboradores,<sup>30</sup> que coincidían con la edad, el sexo y la gravedad de la enfermedad. Las características basales de los pacientes entre el grupo de tratamiento con plasma convaleciente y el grupo control se mostraron sin diferencias significativas ( $p > 0.05$ ). La linfopenia, un índice importante en el pronóstico en COVID-19, tendió a disminuir después de la transfusión de plasma convaleciente (mediana:  $0.65 \times 10^9/L$  vs  $0.76 \times 10^9/L$ ). Este análisis mostró una mejoría estadísticamente significativa en los resultados clínicos de los pacientes que recibieron plasma en comparación con los casos no tratados ( $p < 0.001$ ). No se informaron efectos adversos graves. **Cuadro 1**

Ling y colaboradores publicaron los resultados de su ensayo clínico con distribución al azar que incluyó a 103 pacientes con COVID-19 grave o potencialmente mortal; reportaron que la terapia de plasma convaleciente agregada al tratamiento estándar no aumentó significativamente el tiempo de mejoría clínica dentro de los 28 días, aunque el ensayo se terminó temprano y puede haber tenido poca potencia para detectar una diferencia clínicamente importante. La razón de riesgo de tiempo para la mejoría clínica dentro de los 28 días en el grupo de pacientes que recibió plasma convaleciente *versus* el grupo de tratamiento estándar fue de 1.40 y no fue estadísticamente significativa.<sup>32</sup>

Hace poco se reportó la actualización de los resultados de Seguridad del Programa de Acceso Extendido (EAP) iniciativa de la FDA<sup>33</sup> en colaboración con la Clínica Mayo y la comunidad nacional de bancos de sangre. Este ensayo, abierto multicéntrico nacional efectuado en Estados Unidos incluyó la administración de plasma convaleciente en 20,000 pacientes hospitalizados con COVID-19, habiendo demostrado previamente la seguridad en 5000 pacientes hospitalizados. La tasa general de mortalidad a los 7 días fue del 8-56% (IC95%:

**Cuadro 1.** Experiencia internacional en el uso de plasma convaleciente en COVID-19

País	Estudio/Autor	Tipo de autor	Grupo pacientes PC	Grupo control sin PC (n)	Otros medicamentos	Resultados clínicos	Valores	Valor de p
China	Shen C, et al. <sup>29</sup>	Estudio piloto	19 pacientes entre los 3 estudios*	10	Arbidol, rivavirin, remdesivir, IFN $\alpha$ , lopinavir/ritonavir, IFN $\alpha$ 1b, favipiravir, darunavir, oseltamivir	Respuesta	Grupo pacientes PC	< 0.001*
	Duan K, et al. <sup>37</sup>	Serie de casos				Muerte	0 (0)	3 (30)
	Zhang B, Liu S, Tan T, et al. <sup>38</sup>	Informe de casos				Estable	2 (10)	6 (60)
China	Ling Li, Wei Zhang, et al. <sup>39</sup>	Ensayo clínico multicéntrico con distribución al azar abierto	52 pacientes	51	Tratamiento estándar	Mejoría clínica a 28 días	Grupo pacientes PC	= 0.26
						Egresado	9 (48)	0 (0)
Estados Unidos	Michael J. Joyner, et al. <sup>40</sup>	EAP abierto multicéntrico nacional	20,000 pacientes			Mortalidad a los 7 días	5000 pacientes	20,000 pacientes
							12.04% (11.17%, 12.97%)	8.56% (IC 95%: 8.18%, 8.95%)

PC: plasma convaleciente.

8.18%, 8.95%), siendo mayor entre los pacientes críticos, incluidos los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos vs los no admitidos en la UCI (10.5 vs. 6%), ventilado mecánicamente vs no ventilado mecánicamente (12.1 vs 6.2%) y aquéllos con choque séptico o disfunción-insuficiencia de múltiples órganos vs choque séptico o disfunción-insuficiencia de múltiples órganos (14 vs 7.6%). La intención *a priori* era crear un grupo de control de comparación para determinar la eficacia potencial usando pacientes hospitalizados con infecciones por COVID-19 durante el mismo periodo. Esta decisión se tomó después de la colaboración con la FDA de Estados Unidos, por lo que este informe es solo sobre la seguridad del plasma convaleciente para los 20,000 sujetos iniciales. Una publicación futura discutirá la eficacia potencial. Estos datos actualizados proporcionan evidencia sólida de que la transfusión de plasma convaleciente es segura en pacientes hospitalizados con COVID-19, y respaldan la noción de que la administración temprana de plasma dentro del curso clínico de COVID-19 es más probable que reduzca la mortalidad.

### PRINCIPIOS BIOLÓGICOS Y MECANISMO DE ACCIÓN DEL PLASMA CONVALECIENTE

La administración de plasma convaleciente en un paciente con COVID-19 puede tener distintos efectos benéficos,<sup>34</sup> el más importante es la supresión de la viremia. En la infección por SARS-CoV-2 se espera el pico de la viremia en la primera semana de la infección y el desarrollo de la respuesta inmunitaria primaria hacia el día 10 a 14, que da paso al aclaramiento viral. Por lo anterior, se infiere que la utilidad de la administración de plasma convaleciente es mayor durante las fases tempranas de la enfermedad. Además de la neutralización se han descrito otros potenciales mecanismos de acción. **Figura 1**

#### Neutralización viral mediada por anticuerpos

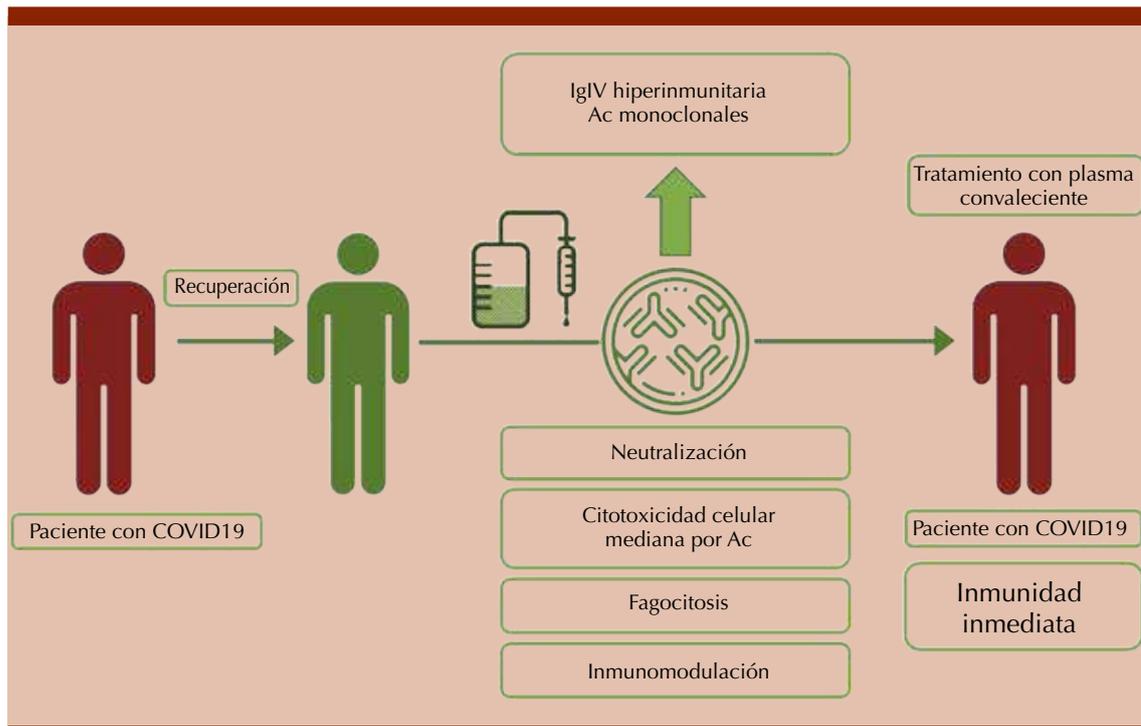
Debido a que el SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 en la superficie de la célula huésped para unirse y entrar a ella mediante su proteína Spike (S), éste resulta una diana atractiva para prevenir la captación viral. Entre las opciones terapéuticas posibles está la administración de anticuerpos neutralizantes de suero convaleciente o de anticuerpos diseñados por ingeniería molecular. Éstos pueden tener diversos mecanismos de acción según su diseño u origen, como el dominio de unión al receptor soluble (basado en la proteína SAR-S) que ocuparía ACE2 o su forma soluble evitando el acceso al SARS-CoV-2 o, bien, secuestrando de manera competitiva el ACE2 unido a la superficie celular en las células huésped evitando de la misma manera la captación viral.<sup>35</sup>

#### Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, activación del complemento y fagocitosis

La existencia de anticuerpos contra el virus en cuestión puede suprimir la viremia mediante mecanismos neutralizadores, proporcionando una inmunidad inmediata, aunque transitoria, al huésped susceptible, permitiendo, además, el desarrollo de inmunidad activa posterior a la unión de la porción Fc (presente en anticuerpos de ocurrencia natural y los diseñados por ingeniería molecular), facilitando la presentación de antígenos por células dendríticas y linfocitos T *helper* (citotoxicidad mediada por anticuerpos), la activación del complemento y la fagocitosis; estudios *in vitro* sugieren también un efecto benéfico planteando que la inmunidad pasiva favorece el aclaramiento de células infectadas.<sup>35,36</sup>

#### Inmunomodulación

Los anticuerpos no neutralizantes con capacidad de unión viral pueden jugar un papel importante. Se ha propuesto que además de los mecanismos



**Figura 1.** Mecanismos de acción propuestos del plasma convaleciente en COVID19. Ac: anticuerpos; IgIV: inmunoglobulina intravenosa.

descritos, esta variedad de anticuerpos tenga un efecto inmunomodulador, el cual podría limitar el daño tisular mediado por la respuesta inflamatoria sistémica del huésped en la fase temprana de la infección.<sup>36,37,38</sup>

La mayor parte de los estudios describe su uso terapéutico en una dosis única de plasma convaleciente obtenido de uno o dos donadores (esto último, de forma teórica, podría incrementar la eficacia de la intervención al obtener anticuerpos de calidad y capacidad neutralizante distintos y eventualmente dirigidos a diferentes epítomos).<sup>38</sup> Se ha propuesto el uso de profilaxis en el contexto de individuos susceptibles y personal de salud que se encuentre en exposición constante a la infección, aunque no se tiene aprobación local ni internacional.

## EVENTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE

El uso terapéutico de plasma convaleciente como modalidad de inmunidad pasiva puede provocar eventos adversos que pueden clasificarse en dos grupos: conocidos y teóricos.

### Riesgos conocidos

#### *Transmisión de infecciones*

Los riesgos conocidos asociados con la transfusión de cualquier hemocomponente son los inherentes a la transmisión de agentes infecciosos (VIH, VHB, VHC, sífilis, enfermedad de Chagas, entre otros). Con el advenimiento de técnicas de detección de agentes transmitidos

por transfusión (serología y NAT) el riesgo de la transmisión inadvertida de patógenos o agentes infecciosos susceptibles de generar una reacción adversa a la transfusión es muy bajo.

### *Reacciones secundarias a los constituyentes del plasma*

*Lesión pulmonar aguda asociada con la transfusión (TRALI).* Es importante recalcar que la administración de suero convaleciente se realizará en pacientes con condiciones predisponentes, particularmente afectación pulmonar secundaria a COVID-19, lo que aumentará su susceptibilidad a eventos adversos por lesión pulmonar aguda (LPA) asociada con transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés).<sup>39</sup> Tomando en cuenta la teoría de los dos eventos para explicar la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda asociada con transfusión partiremos de una fase de preactivación de polimorfonucleares (*primer evento*) en respuesta a la enfermedad pulmonar predisponente (COVID19) con lo cual moléculas de adhesión como PSGL-1 e ICAM-1 en neutrófilos, CD62P y  $\beta$ 2-integrina en células endoteliales y CD62p en las plaquetas se sobreexpresarán y promoverán interacciones celulares, induciendo la migración de neutrófilos al espacio alveolar. El denominado segundo evento constituye la transfusión de componentes que contengan factores como anticuerpos y modificadores de la respuesta biológica (tal es el caso del plasma convaleciente) con lo que se acentuará la leucostasis pulmonar, la activación de neutrófilos y la formación de NETosis. Todo ello se traducirá en dificultad respiratoria aguda y edema pulmonar rico en proteínas característico de la lesión pulmonar aguda asociada con transfusión. Para minimizar este riesgo es fundamental que en el reclutamiento de donadores se realice cribado para la detección de anticuerpos anti-HLA en mujeres con antecedente gestacional o, bien, de no contar con esa herramienta, descartar mujeres con antecedente gestacional de la donación.<sup>33</sup>

### *Sobrecarga de volumen asociada con transfusión.*

Es una complicación que debe tomarse en cuenta debido a que puede coexistir con lesión pulmonar aguda asociada con transfusión y los pacientes aptos para la administración de plasma convaleciente generalmente se encuentran en estado crítico, con comorbilidades predisponentes y mal manejo de fluidos, lo que condicionará *per se* sobrecarga al ventrículo derecho aumentando el riesgo de dicho evento. Podrá prevenirse la sobrecarga de volumen con un manejo juicioso de la velocidad de infusión y administración de diuréticos.

### **Riesgos teóricos**

#### *Efecto potenciador viral dependiente de anticuerpos y anergia secundaria*

Existe el riesgo teórico de un efecto potenciador viral dependiente de anticuerpos, lo que se ha explicado como complicación en otras infecciones virales o en la administración de anticuerpos monoclonales (palivizumab). Este efecto se explica porque al haber una infección primaria que culmina con la producción de anticuerpos subneutralizantes o no neutralizantes, éstos no serán capaces de proteger al huésped de una infección ulterior, pero sí facilitarán la unión de partículas virales a la célula a través de su receptor Fc. Así pues, el riesgo de infundir anticuerpos no neutralizantes o subneutralizantes se traduciría en aumento de la captación viral y la gravedad de la infección; sin embargo, este efecto no se espera sea de relevancia clínica en el contexto de anticuerpos policlonales (como los existentes en el plasma convaleciente) y la evidencia disponible sugiere la seguridad de esta intervención terapéutica.<sup>40</sup> Otro riesgo teórico propuesto es la atenuación que podría tener sobre el sistema inmunitario del receptor al administrar una carga de anticuerpos de manera pasiva, por lo que se sugeriría la inmunización sistemática de estos individuos al contar con una vacuna disponible contra SARS-CoV-2.<sup>35</sup>

### Aumento del riesgo trombótico

Vale la pena recalcar que el paciente con infección por SARS-CoV-2 manifestará datos clínicos de una coagulopatía intravascular pulmonar mediada principalmente por mecanismos inmuntrombóticos, lo que se traduce en elevación del fibrinógeno y dímero D y activación importante del sistema del plasminógeno-plasmina,<sup>41</sup> como reflejo de daño alveolar difuso e inflamación endotelial, con efecto dominó potenciado por la disregulación de la respuesta endotelial pulmonar y posteriormente coagulación intravascular diseminada (CID), que tiene como desenlace trombosis (raramente hemorragia).<sup>42</sup> Indudablemente un paciente con factores de riesgo y tales alteraciones en la coagulación tendrá que someterse a un esquema de tromboprofilaxis como parte integral del manejo, al día de hoy no existe evidencia de que la administración de plasma convaleciente aumente el riesgo tromboembólico del paciente, probablemente el uso de este componente que contiene factores procoagulantes se vea atenuado por el efecto inmunomodulador de los elementos que contiene (anticuerpos no neutralizantes, citocinas antiinflamatorias, factores anticoagulantes –proteína C y S–).

Existe evidencia disponible plasmada en la experiencia del Programa de Acceso Extendido (Joyner y colaboradores, Mayo Clinic), que reporta una incidencia baja de eventos adversos graves. De un universo de 20,000 pacientes solo 89 tuvieron reacciones transfusionales (< 1%), 87 eventos tromboembólicos o trombóticos (< 1%) y 680 eventos cardiovasculares (~ 3%). En estos dos últimos rubros la mayor parte de los eventos no se atribuyeron a la transfusión *per se* (55 y 562 eventos no relacionados con la transfusión, respectivamente).<sup>33</sup>

### SELECCIÓN DEL POTENCIAL DONADOR DE PLASMA CONVALECIENTE

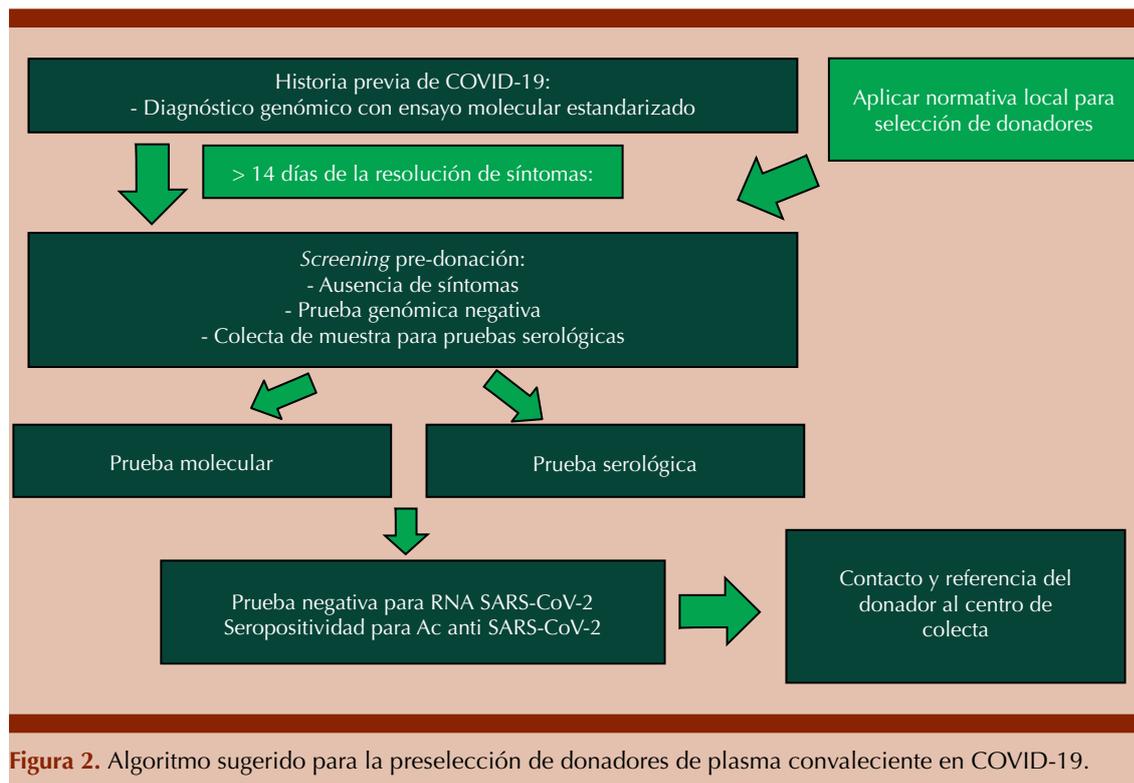
La obtención de plasma convaleciente debe realizarse solo en individuos que cumplan de manera estricta con la normativa local vigente. Las guías internacionales, destacando la emitida por la FDA, subraya cuatro puntos clave: evidencia documentada por laboratorio de infección por SARS-CoV-2, alivio completo de los síntomas, sexo del donador y existencia de anticuerpos neutralizantes (si se cuenta con ella). En las **Figuras 2 y 3** se muestran dos algoritmos propuestos para la selección del donador recuperado de la infección de SARS-CoV-2 para la donación de plasma convaleciente.

#### Prueba confirmatoria

Debe tenerse evidencia de laboratorio que confirme la enfermedad: PCR por exudado nasofaríngeo u orofaríngeo o una prueba serológica positiva en caso de no contar con prueba confirmatoria cuando se sospechó COVID-19.

#### Alivio completo de los síntomas

A pesar de que la respuesta inmunológica en la infección por SARS-CoV-2 no es conocida del todo, y los valores clínicos representativos para el escrutinio de anticuerpos no se han establecido, se cuenta con estudios pivotaes que nos dan un panorama general del comportamiento serológico de la enfermedad. Un estudio en China que incluyó 173 pacientes demostró una tasa de seroconversión para anticuerpos totales, IgM e IgG del 93, 82.7 y 64.7% en una media de 11, 12 y 14 días, respectivamente. La tasa de producción de anticuerpos incrementa rápidamente de menos del 40% antes del día 7 del inicio de la enfermedad hasta el 100, 94.3 y 79.8% para anticuerpos totales, IgM e IgG, respectivamente,



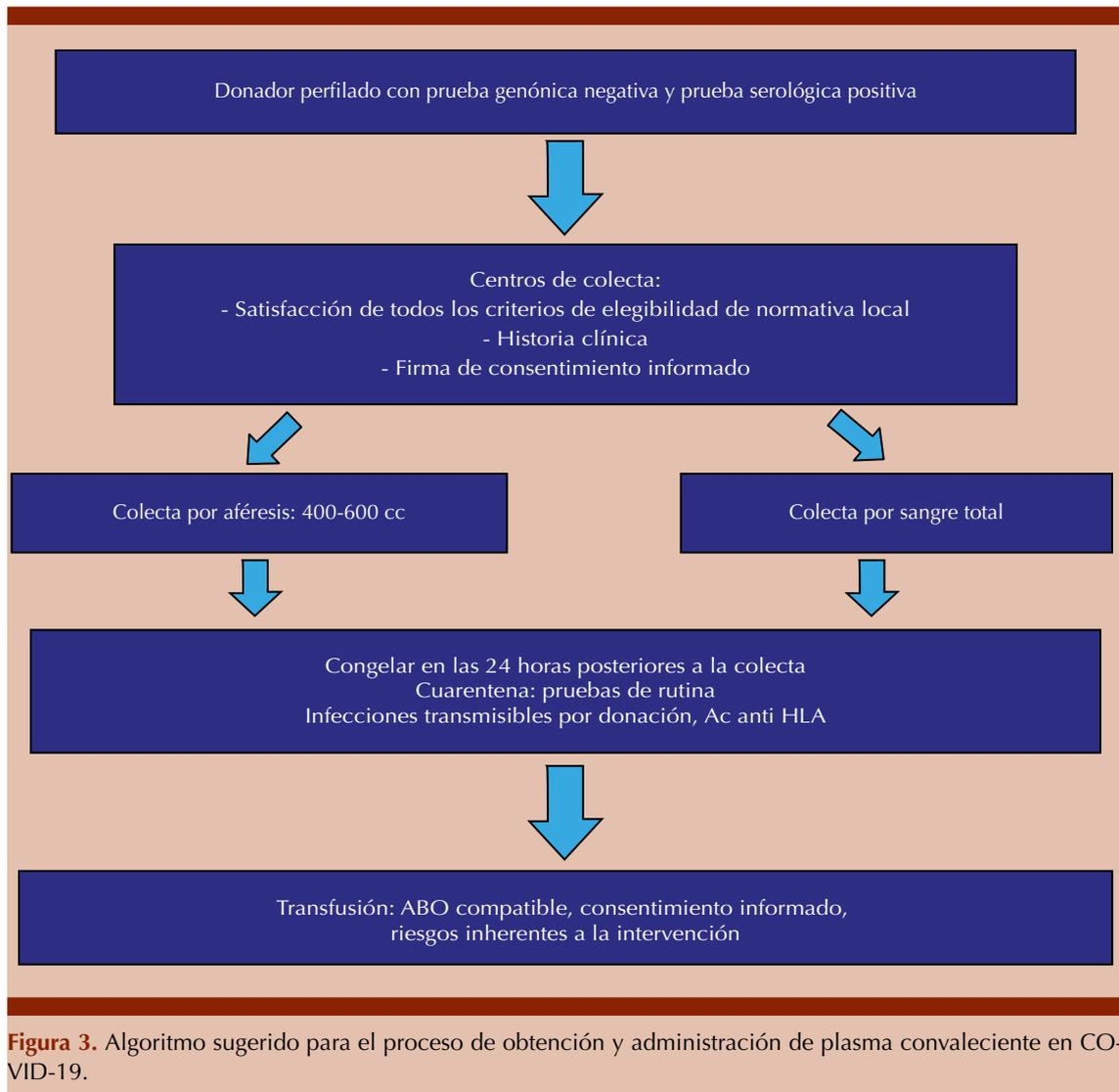
hacia el día 15 de la enfermedad. A la par se espera una tasa de aclaramiento de ARN del 66.7% antes del día 7 hasta el 45.5% después del día 15. No se encontraron diferencias en la tasa de formación de anticuerpos al comparar entre pacientes con infección clínicamente leve e infección grave.<sup>43</sup> En un estudio italiano 40 de un total de 60 donadores voluntarios de sangre total provenientes de la provincia de Castiglione d'Adda tuvieron conversión serológica a pesar de haber cursado asintomáticos desde el diagnóstico genómico de la enfermedad.<sup>44</sup> Por ello, las guías implementadas de manera internacional (AABB, FDA, EBA) recomiendan el reclutamiento de donadores hacia el día 14 del fin de los síntomas. De manera deseable los donadores deben contar con una prueba PCR negativa para garantizar la seguridad del personal implicado en el proceso de selección del donador y obtención de plasma convaleciente.

### Sexo del donador

Se consideran aptos donadores masculinos o femeninos sin antecedentes gestacionales. Si se desea incluir donadoras con antecedente gestacional es necesario un escrutinio negativo para anticuerpos anti-HLA (riesgo de lesión pulmonar aguda asociada con la transfusión, ver apartado de eventos adversos de la transfusión de plasma convaleciente).<sup>33</sup>

### Titulación de anticuerpos neutralizantes

Respecto a la titulación de anticuerpos totales, título de IgG o IgM previos a la colecta de plasma, no existe evidencia que correlacione con la capacidad de neutralización, si se cuenta con la capacidad para medir anticuerpos neutralizantes es recomendable que el predonador tenga un título óptimo de anticuerpos anti-SARS-CoV-2



**Figura 3.** Algoritmo sugerido para el proceso de obtención y administración de plasma convaleciente en COVID-19.

> 160, un título de 1:80 se considera aceptable si se cuenta con otra unidad compatible.<sup>45</sup> Se propone, además, la realización de ensayos de neutralización que implican el uso de cultivos celulares, una cifra de más de 40 es óptima, cabe destacar que la complejidad de estos ensayos y la necesidad de contar con un laboratorio con nivel de bioseguridad III limita mucho su aplicación en la práctica diaria, por lo que su uso no se considera obligatorio. En caso de no contar

con la capacidad de realizar ninguno de estos estudios se recomienda la integración de una seroteca para su determinación ulterior.

### SELECCIÓN DE PACIENTES APTOS PARA RECIBIR PLASMA CONVALECIENTE

De acuerdo con lineamientos emitidos por la FDA,<sup>33,37</sup> se sugiere el uso de plasma convaleciente en los siguientes contextos:

- Enfermedad grave: disnea, frecuencia respiratoria  $\geq 30$  respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en sangre  $\leq 93\%$ , relación de presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $< 300$ , o infiltrados pulmonares  $> 50\%$  en las primeras 24 a 48 horas del ingreso.
- Enfermedad potencialmente mortal: insuficiencia respiratoria, choque séptico o disfunción o insuficiencia de múltiples órganos.

Además, se sugiere la administración en pacientes con comorbilidades o factores de riesgo; la administración de plasma convaleciente deberá estar respaldada por un ensayo clínico, apegándose a la normativa local, y contar con aprobación del comité de ética y el consentimiento informado del paciente o familiar responsable.

### OBTENCIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE: FRACCIONAMIENTO DE SANGRE TOTAL Y PLASMAFÉRESIS

La plasmaféresis es un procedimiento de separación celular que permite la obtención de plasma de un donador y el retorno del componente celular a la circulación corporal, lo que permite la colecta de mayor cantidad del componente deseado (plasma), mayor calidad del mismo, la colecta de mayor volumen de plasma convaleciente, menor incidencia de eventos adversos a la donación y transfusión y la posibilidad de contar con donantes de repetición. También es posible obtener este componente mediante fraccionamiento de sangre total, con la desventaja de limitar el número de eventos transfusionales, mayor incidencia de eventos adversos a la donación y mayor contenido celular residual en el componente, lo que pudiera asociarse con mayor tasa de eventos adversos a la transfusión.

### ADMINISTRACIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE

Se sugiere que la administración se realice en una infusión lenta, en un periodo no mayor a 6 horas; sin embargo, debido a que la viabilidad de los anticuerpos contenidos en el producto no se compromete tanto como los factores de coagulación (termolábiles), en situaciones especiales (pacientes con sobrecarga de volumen, insuficiencia ventricular derecha) podrá extenderse el periodo de administración. No se sugiere la administración sistemática de premedicación, especialmente esteroides, que pudieran atenuar la respuesta inmunológica. Deberá realizarse un reporte de eventos adversos siguiendo la normativa y considerando éstos una variable principal en el análisis de los resultados del protocolo en cuestión.

### NORMATIVIDAD NACIONAL

*Lineamiento técnico para protocolos de investigación relacionados con el uso terapéutico de plasma proveniente de donadores convalecientes de COVID-19 secundario a infección por SARS-CoV-2.*

Es un documento emitido por el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, con fundamento en lo establecido por el artículo 42 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, con el fin de ordenar y alinear a los diferentes bancos de sangre y centros de investigación en México que han mostrado interés en el uso con fines de investigación de plasma convaleciente de donadores recuperados de infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con COVID-19.

En este documento están concentrados los lineamientos para poder realizar un Protocolo de Investigación Clínica con plasma convaleciente de donadores recuperados de SARS-CoV-2 y está disponible en: <https://www.gob.mx/cnts/documentos/recomendaciones-de-abordaje->

para-atender-la-pandemia-de-virus-covid-19-en-los-servicios-de-sangre?idiom=es.

Para el desarrollo del protocolo deben observarse, además, las consideraciones del documento: La Bioética ante la Pandemia del COVID-19, publicado por la Comisión Nacional de Bioética, que puede consultarse en la página: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/544215/Pronunciamento\\_Bioetica\\_ante\\_la\\_pandemia\\_del\\_COVID\\_19.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/544215/Pronunciamento_Bioetica_ante_la_pandemia_del_COVID_19.pdf).

## CONCLUSIONES

El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha provocado una crisis de salud mundial. En ausencia de una vacuna u opciones específicas de tratamiento farmacológico contra la enfermedad por coronavirus (COVID-19), el mundo ha dirigido la atención al posible uso terapéutico de plasma convaleciente.

La evidencia científica actual en todo el mundo demuestra que desde los primeros ensayos clínicos realizados, la inmunoterapia pasiva con plasma derivado de pacientes convalecientes de COVID-19 es segura;<sup>33</sup> en cuanto a la eficacia, existen varios estudios que mostraron una hospitalización más corta y una mortalidad más baja en pacientes tratados con plasma convaleciente que en los que no fueron tratados con plasma convaleciente;<sup>27-32</sup> sin embargo, existe una clara necesidad de realizar estudios clínicos aleatorizados, más rigurosos, que permitan evaluar de forma objetiva la eficacia del plasma convaleciente, porque las limitaciones de la evidencia de la mayor parte de los estudios publicados incluyen que ésta es de muy baja certeza por alto riesgo de sesgo (estudios abiertos), inconsistencia, imprecisión y evidencia indirecta. Los datos de ensayos clínicos rigurosamente controlados de plasma convaleciente son pocos, lo que subraya la necesidad de evaluar su uso de manera objetiva para un rango de indicaciones

y poblaciones de pacientes específicos, que puedan ser beneficiados en mayor grado de esta intervención terapéutica.

En México y en el resto del mundo los bancos de sangre cuentan con una infraestructura robusta para realizar recolecciones y construir inventarios de plasma convaleciente para satisfacer la creciente demanda. No obstante, existen desafíos matizados, tanto regulatorios como logísticos, que abarcan la elegibilidad de los donantes, el reclutamiento de donantes, las colecciones y la transfusión misma.

Con el fin de proporcionar a los diferentes centros de investigación, que han mostrado interés en el uso con fines de investigación de plasma convaleciente de donadores recuperados de infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con COVID-19, es importante que los establecimientos de sangre estén listos para satisfacer las solicitudes de plasma inmune definiendo los requisitos aplicables a los donantes de plasma y los estándares para la preparación, calificación, almacenamiento, distribución y control del uso del producto. Este documento de posición tiene como objetivo dar recomendaciones sobre las características biológicas de una preparación de plasma de donantes convalecientes y apoyar la evaluación de este enfoque terapéutico en investigaciones más rigurosas.

## REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
2. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 155. Updated June 23, 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200623-covid-19-sitrep-155.pdf?sfvrsn=ca01ebe\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200623-covid-19-sitrep-155.pdf?sfvrsn=ca01ebe_2).
3. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis* 2020;101615. doi. 10.1016/j.tmaid.2020.101615.

4. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res* 2020; 30 (3): 269-271. doi. 10.1038/s41422-020-0282-0.
5. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020; 14 (1): 58-60. doi. 10.5582/ddt.2020.01012.
6. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020; 14 (1): 69-71. doi. 10.5582/bst.2020.01020.
7. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020; S0883-9441 (20): 30390-7. doi. 10.1016/j.jccr.2020.03.005.
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949. doi. 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
9. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci* 2020; 35 (6): e79. doi. 10.3346/jkms.2020.35.e79.
10. Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38 (1): 10-18. doi. 10.12932/AP-200220-0773.
11. World Health Organization. WHO Blood Regulators Network (BRN) Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus. September 2017.
12. Park WH. Therapeutic use of antipoliomyelitis serum in preparalytic cases of poliomyelitis. *JAMA* 1932; 99: 1050-1053.
13. Park WH, Freeman RG. The prophylactic use of measles convalescent serum. *JAMA* 1926; 87 (8): 556-558. doi. 10.1001/jama.1926.02680080022009.
14. Gallagher JR. Use of convalescent measles serum to control measles in a preparatory school. *Am J Public Health Nations Health* 1935; 25 (5): 595-598. doi. 10.2105/ajph.25.5.595.
15. Rambar AC. Mumps; use of convalescent serum in the treatment and prophylaxis of orchitis. *Am J Dis Child* 1946; 71: 1-13.
16. Luke TC, Casadevall A, Watowich SJ, Hoffman SL, et al. Hark back: passive immunotherapy for influenza and other serious infections. *Crit Care Med* 2010; 38 (4 suppl): e66-e73. doi. 10.1097/CCM.0b013e3181d44c1e.
17. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL, et al. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 2006; 145: 599-609. doi. 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139.
18. Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, Winkler A, et al; Nebraska Biocontainment Unit and the Emory Serious Communicable Diseases Unit. The use of TKM-100802 and convalescent plasma in 2 patients with Ebola virus disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (4): 496-502. doi. 10.1093/cid/civ334.
19. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple M, et al; Ebola-Tx Consortium. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med* 2016; 374 (1): 33-42. doi. 10.1056/NEJMoa1511812.
20. Florescu DF, Kalil AC, Hewlett AL, Schuh A, et al. Administration of brincidofovir and convalescent plasma in a patient with Ebola virus disease. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (6): 969-973. doi. 10.1093/cid/civ395.
21. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2007; 357 (14): 1450-1451. doi. 10.1056/NEJMc070359.
22. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (4): 447-456. doi. 10.1093/cid/ciq106.
23. Burnouf T, Radosevich M. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2003; 9 (4): 309.
24. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24 (1): 44-46. doi. 10.1007/s10096-004-1271-9.
25. Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 676-678. doi. 10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x.
26. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, Bouchama A, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus* 2015; 4: 709. doi. 10.1186/s40064-015-1490-9.
27. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; S1473-3099 (20) 30141-9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9).
28. Chen B, Xia R. Early experience with convalescent plasma as immunotherapy for COVID-19 in China: Knowns and unknowns. *Vox Sang* 2020; 10.1111/vox.12968. doi. 10.1111/vox.12968.
29. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020; 323 (16): 1582-1589. doi. 10.1001/jama.2020.4783.
30. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc*

- Natl Acad Sci USA 2020; 117 (17): 9490-9496. doi. 10.1073/pnas.2004168117.
31. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest* 2020; 158 (1): e9-e13. doi. 10.1016/j.chest.2020.03.039.
  32. Ling Li, Zhang W, Hu Y, Tong X, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324 (5): 460-470. doi. 10.1001/jama.2020.10044.
  33. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen S, Kunze K, et al. Mayo Clinic Proceedings: Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. En: [https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp\\_ft95\\_6\\_8.pdf](https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp_ft95_6_8.pdf).
  34. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020; 92 (5): 479-490. doi. 10.1002/jmv.25707.
  35. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130 (4): 1545-1548. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>.
  36. Casadevall A, Pirofski LA. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol* 2003; 24 (9): 474-478. doi. 10.1016/s1471-4906(03)00228-x.
  37. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130 (6): 2757-2765. doi. 10.1172/JCI138745.
  38. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, et al. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how. *Vox Sang* 2020; 115 (6): 488-494. doi. 10.1111/vox.12926.
  39. Gajic O, Rana R, Winters J, Yilmaz M, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (9): 886-891. doi. 10.1164/rccm.200702-2710C.
  40. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol* 2020; 94 (5): e02015-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>.
  41. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev* 2020; 100 (3): 1065-1075. doi. 10.1152/physrev.00013.2020.
  42. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135 (23): 2033-2040. doi. 10.1182/blood.202006000.
  43. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (16): 2027-2034. doi. 10.1093/cid/ciaa344.
  44. Serra M. Coronavirus, Castiglione d'Adda è un caso di studio: "Il 70% dei donatori di sangue è positivo" [article in Italian]. 2020; <https://www.lastampa.it/topnews/primopiano/2020/04/02/news/coronavirus-castiglione-d-adda-e-un-caso-di-studio-il-70-dei-donatori-di-sangue-positivo-1.38666481>. Accessed April 08, 2020.
  45. Center for Biologics Evaluation and Research. Revised Information for Investigational COVID19 Convalescent Plasma. <http://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigationalnew-drug-ind-or-device-exemption-ideprocess-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-ind>.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i2.5382](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.5382)

## Retinitis por citomegalovirus en un paciente con leucemia linfoblástica aguda de células B

### Cytomegalovirus retinitis in a B-cell acute lymphoblastic leukemia patient.

Tonathiu Rosales-Barajas,<sup>1</sup> Mayra Monserrat Flores-Juárez,<sup>2</sup> Adriana Dávila-Camargo,<sup>3</sup> Diana Mondragón-González,<sup>1</sup> Karla Valerio-Ramírez,<sup>2</sup> Héctor Reyes-Fernández<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La retinitis por citomegalovirus es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos, con malignidad hematológica o tratamiento inmunosupresor; es la principal causa de pérdida visual bilateral en pacientes con SIDA. En pacientes con leucemia linfoblástica aguda puede manifestarse durante la fase de mantenimiento del tratamiento, puede ser el primer signo en pacientes con afección del sistema nervioso central o recaída medular.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 29 años con retinitis por citomegalovirus, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tipo b, con agudeza visual en no percepción de luz en ambos ojos a la valoración inicial; con cambios en fondo de ojo que sugerían retinitis por citomegalovirus, con pruebas serológicas negativas a VIH y sin datos de recaída medular o de infiltración al sistema nervioso central. Fue tratada con valganciclovir, con alivio clínico de las lesiones, pero con nulo pronóstico visual.

**CONCLUSIONES:** En pacientes con sospecha de retinitis infecciosa, se recomienda iniciar tratamiento empírico en caso de pensar en infecciones oportunistas porque el pronóstico depende del inicio de éste, así como del estado inmunológico del paciente.

**PALABRAS CLAVE:** Retinitis por citomegalovirus; leucemia linfocítica aguda; VIH.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Cytomegalovirus retinitis is one the most common opportunistic infection in immunosuppressed patients, patients with hematologic malignancy and patients coursing with immunosuppressing therapy. It is the leading cause of bilateral visual loss in AIDS patients. In patients with acute lymphoblastic leukemia, it can present during the maintenance phase and it can be the first sign of central nervous system affection or medullary relapse.

**CLINICAL CASE:** A 29-year-old female patient with cytomegalovirus retinitis and the diagnosis of B-cell acute lymphoblastic leukemia. Patient first arrived to our service with visual acuity of no light perception in both eyes, posterior segment examination findings suggestive of cytomegalovirus retinitis, serological tests negative to HIV and without evidence of medullary relapse or central nervous system affection. She was treated with valganciclovir, showing clinical improvement of the retinal lesions but with poor visual prognosis.

**CONCLUSIONS:** In immunosuppressed patients with suspicion of infectious retinitis, empirical therapy should be started as soon as possible due to the relationship between prognosis and the time elapsed since the beginning of the disease and the start of the treatment, as well as the patient's immunologic status.

**KEYWORDS:** Cytomegalovirus retinitis; Acute lymphoblastic leukemia; HIV.

<sup>1</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

<sup>2</sup> Residente de Oftalmología, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

<sup>3</sup> Adscrita al Departamento de Oculoplástica.

Hospital de Especialidades número 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila, México.

**Recibido:** abril 2021

**Aceptado:** mayo 2021

#### Correspondencia

Tonathiu Rosales-Barajas  
tona\_29rb@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Rosales-Barajas T, Flores-Juárez MM, Dávila-Camargo A, Mondragón-González D, Valerio-Ramírez K, Reyes-Fernández H. Retinitis por citomegalovirus en un paciente con leucemia linfoblástica aguda de células B. Hematol Méx. 2021 abril-junio; 22 (2): 111-115.

## ANTECEDENTES

La retinitis por citomegalovirus es la infección oportunista más frecuente en pacientes inmunodeprimidos por quimioterapia, trasplante de órganos o infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El citomegalovirus es la causa principal de pérdida de visión bilateral en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), principalmente en aquéllos con conteo de CD4+ < 50 cél/μL.<sup>1</sup> También se ha evidenciado que la genética del paciente desempeña un papel decisivo en la aparición de esta enfermedad.<sup>2</sup>

Se ha descrito que ocurre durante la fase de mantenimiento en el tratamiento contra la leucemia linfoblástica aguda y en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas.<sup>3</sup> Puede ser el primer signo de recaída medular o afectación del sistema nervioso central tras remisión completa.<sup>4</sup>

Se comunica un caso clínico de retinitis por citomegalovirus en una paciente con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tipo B en tratamiento y protocolo de trasplante de células hematopoyéticas, VIH negativa, en quien se descartó infiltración al sistema nervioso central.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 29 años, con antecedente de leucemia linfoblástica aguda tipo B, referida al servicio de Oftalmología por baja visual de ambos ojos de un mes de evolución.

A la exploración oftalmológica se evidenció agudeza visual de ambos ojos (AO) en no percepción de luz (NPL), presión intraocular del ojo derecho (OD) de 12 mmHg y del ojo izquierdo (OI) de 14 mmHg (tonómetro Goldmann). En el segmento anterior ambos ojos con pupila midriática arrefléctica, resto sin alteraciones. Al fondo de ojo derecho se observaron medios

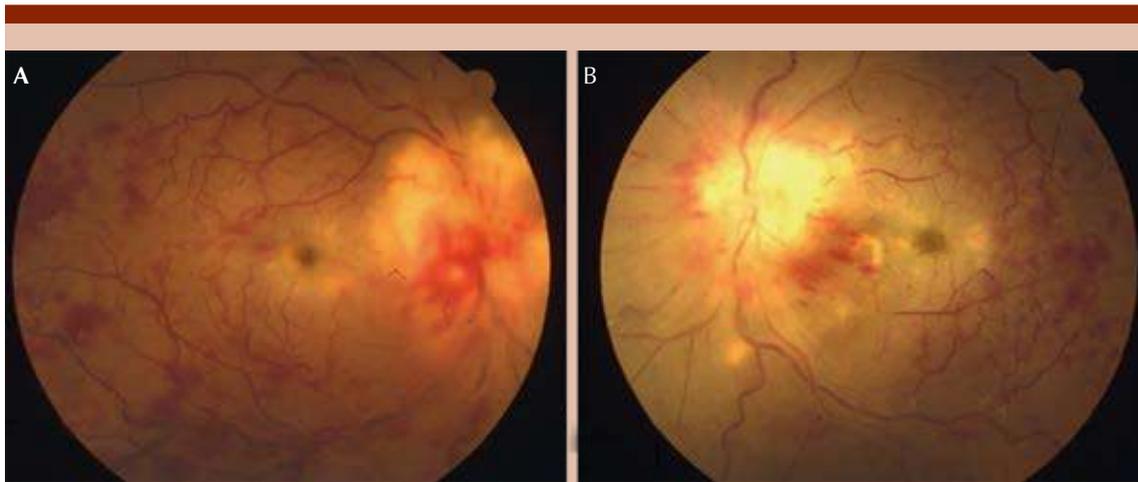
claros, papila con edema, sin bordes definidos, hemorragias peripapilares y perivasculares con afección de cuatro cuadrantes, tortuosidad vascular, áreas de isquemia periférica en 360°, retina aplicada (**Figura 1**). En el ojo izquierdo se observaron medios claros, papila con bordes borrados, hemorragias peripapilares y perivasculares con afección de cuatro cuadrantes, tortuosidad vascular, áreas de isquemia periférica en 360°, retina aplicada. **Figura 2**

La fluorangiografía mostró hiperfluorescencia por filtración a nivel de la papila en fases tempranas y tardías, así como llenado arterio-venoso y colateral deficiente, con áreas de hipoperfusión en toda la retina por defecto de llenado importante. **Figura 3**

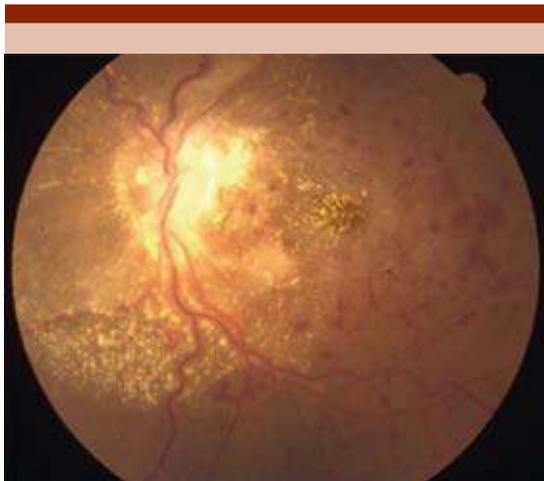
La biometría hemática solo mostraba leucocitosis con predominio de neutrófilos, linfopenia y anemia leve (Hb 11.8 g/dL).

Se realizó aspirado de médula ósea y se descartó su participación. Solicitamos TORCH con resultados negativos, a excepción de anticuerpos para citomegalovirus que resultaron elevados IgM 0.13 (< 0.89 U/mL) e IgG 106.80 (< 4.99 U/mL). Se obtuvo muestra de líquido cefalorraquídeo para confirmar el diagnóstico que resultó positivo para citomegalovirus y se descartó por completo infiltrado al sistema nervioso central. Se decidió inicio de tratamiento con valganciclovir 900 mg cada 12 horas vía oral a dosis de inducción durante 21 días y posterior dosis de mantenimiento de 900 mg cada 24 horas durante tres meses. A dos semanas de haber iniciado el tratamiento se observó disminución del edema papilar, así como de las hemorragias en llama, se apreciaron exudados duros con extensión sobre la arcada inferior y el sector nasal inferior con persistencia de la tortuosidad vascular. **Figura 3**

Al momento de la redacción de este caso clínico la paciente se encuentra a un año y medio de



**Figura 1. A.** Fotografía clínica, ojo derecho. Pérdida de bordes papilares sobreelevados con hemorragias peripapilares. Vasos tortuosos con hemorragias en llama periféricas 360°. **B.** Fotografía clínica del ojo izquierdo sin tratamiento.



**Figura 2.** Fotografía clínica del ojo izquierdo postratamiento. Disminución del edema papilar, así como de las hemorragias en llama; exudados duros siguiendo la arcada inferior. Persistencia de la tortuosidad vascular.



**Figura 3.** Angiografía con fluoresceína del ojo izquierdo. Fase arteriovenosa, con llenado colateral deficiente, áreas de hipofluorescencia por defecto de llenado en toda la retina.

observación, por el momento sin recaída de la enfermedad de base.

## DISCUSIÓN

La retinitis por citomegalovirus ocurre en pacientes VIH positivos, con recuento de células CD4+ menor de 50/ $\mu$ L.<sup>5</sup> También se ha reportado en pacientes inmunodeprimidos por malignidad hematológica, terapia inmunosupresora y enfermedad autoinmunitaria, así como en pacientes con trasplante de médula ósea y de órgano sólido.<sup>6</sup> En nuestro caso, la inmunosupresión fue secundaria al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B. Se han realizado estudios que mencionan que las manifestaciones oculares de la leucemia, incluida la retinitis por citomegalovirus, son más frecuentes en la variedad de leucemia mieloide aguda que en leucemia linfoblástica aguda.<sup>7</sup> La pérdida del control inmunológico mediado por linfocitos, así como los cambios en el estado de diferenciación o activación de las células que albergan citomegalovirus latente, pueden dar como resultado la reactivación del virus y la producción de progenie viral.<sup>8</sup>

Se sospechó retinitis por citomegalovirus por las lesiones observadas en fondo de ojo típicas de un patrón hemorrágico-edematoso, además de la elevación sérica de IgG e IgM para citomegalovirus; su último aspirado negativo de médula ósea permitió descartar infiltración sistémica. Está descrito que la prueba para la confirmación de este diagnóstico se realiza mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) en humor acuoso, humor vítreo o líquido cefalorraquídeo, por lo que solicitamos la toma de este último, confirmando el diagnóstico y descartando infiltración al sistema nervioso central y al nervio óptico.

El tratamiento con antivirales sistémicos (valganciclovir oral, ganciclovir intravenoso, foscarnet, fomivirsen y cidofovir) junto con la administración local de antivirales (ganciclovir intravítreo,

fomivirsen o cidofovir) para evitar la rápida regresión de la enfermedad son una opción eficaz en el tratamiento de retinitis por citomegalovirus.

El régimen típico de tratamiento de la retinitis por citomegalovirus comienza con dos a tres semanas de fase de inducción, seguida de una fase de mantenimiento a largo plazo, ya que existe riesgo de recaída en incluso el 50% de los casos porque los fármacos anti-citomegalovirus son viroestáticos.<sup>9</sup>

Es de importancia hacer el diagnóstico diferencial en un paciente con leucemia linfoblástica aguda con afectación ocular entre una infiltración al nervio óptico y un proceso infeccioso o vascular. Se recomienda iniciar tratamiento empírico en cualquier situación, no solo contra citomegalovirus, sino también contra otras infecciones oportunistas, como necrosis retiniana progresiva, toxoplasmosis, etc. El pronóstico visual dependerá del diagnóstico temprano e inicio adecuado del tratamiento, así como del estado inmunológico del paciente. En el caso de esta paciente el diagnóstico de retinitis por citomegalovirus se estableció de forma tardía ensombreciendo el pronóstico visual.

Este caso nos muestra la evolución que puede tener un paciente con leucemia linfoblástica aguda tipo B y retinitis por citomegalovirus, su mala evolución y pronóstico visual adverso sin un tratamiento oportuno. Aprendimos que en todo paciente con este tipo de enfermedades de base y en general pacientes con inmunodepresión debe protocolizarse la valoración por oftalmología para lograr la detección oportuna y el tratamiento adecuado, mejorando el pronóstico visual. Creemos que esta paciente pudo haber tenido buena recuperación de haber establecido el diagnóstico más temprano. Compartimos este caso en beneficio de los pacientes con este diagnóstico y para médicos oftalmólogos que se encuentren con casos similares.

## REFERENCIAS

1. Rojas-Juárez S. Manual de retina médica y quirúrgica. 1a ed. Wolters Kluwer; 2017.
2. Sezgin E, An P, Winkler CA. Host genetics of cytomegalovirus (CMV) pathogenesis. *Front Genet* 2019; 10. doi. 10.3389/fgene.2019.00616.
3. Han SB, Lee JH, Lee JW, Chung NG, et al. Cytomegalovirus retinitis diagnosed after completion of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in an adolescent. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37 (2): e128-30. doi. 10.1097/MPH.0000000000000252.
4. Mateo J, Abarzuza R, Núñez E, Cristóbal JA. Bilateral optic nerve infiltration in acute lymphoblastic leukemia in remission. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007; 82 (3): 167-70. doi. 10.4321/s0365-66912007000300009.
5. Chawla R, Venkatesh P, Garg SP, Mandal S, et al. Cytomegalovirus retinitis in a patient with non-Hodgkin's lymphoma: A diagnostic dilemma. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15 (1): 153-7.
6. Ho M, Invernizzi A, Zagora S, Tsui J, et al. Presenting features, treatment and clinical outcomes of cytomegalovirus retinitis: Non-HIV patients vs HIV patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28 (4): 651-8. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1604003>.
7. Orhan B, Malbora B, Bayar SA, Avci Z, et al. Ophthalmologic findings in children with leukemia: A single-center study. *Turk Ophthalmol* 2016; 46 (2): 62-7. doi. 10.4274/tjo.03880.
8. Radwan A, Metzinger JL, Hinkle DM, Foster CS. Cytomegalovirus retinitis in immunocompetent patients: Case reports and literature review. *Ocul Immunol Inflamm* 2013; 21 (4): 324-8. doi. 10.3109/09273948.2013.786095.
9. Tripathy K, Mittal K, Venkatesh P, Bakhshi S, et al. Treatment of unilateral zone i cytomegalovirus retinitis in acute lymphoblastic leukemia with oral valganciclovir and intravitreal ganciclovir. *Oman J Ophthalmol* 2017; 10 (3): 250-2. doi. 10.4103/ojo.OJO\_190\_2016.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i2.5118](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.5118)

## Hemofilia A adquirida autoinmunitaria

### Autoimmune acquired hemophilia A.

Eduardo Corona-Rodarte,<sup>1</sup> Fernando García-Hernández,<sup>1</sup> Gretell Henríquez-Santos,<sup>2</sup> Daniela Pérez-Sámano<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La hemofilia adquirida es una enfermedad infrecuente que resulta de la existencia de inhibidores contra el factor endógeno VIII (FVIII) de la coagulación que puede desencadenar sangrado espontáneo e importante.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 66 años, originario y residente de Oaxaca, agricultor por ocupación. Inició su padecimiento con dolor abdominal intenso localizado en el flanco derecho, por lo que acudió al servicio de urgencias de nuestro instituto para valoración. La citología hemática reportó anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con neutrofilia y plaquetas normales. La tomografía abdominal evidenció hematoma retroperitoneal derecho que condicionaba desplazamiento anterior de las estructuras retroperitoneales. Ingresó al área de resucitación cardiopulmonar donde se inició reanimación hídrica y transfusión de cuatro unidades de plasma fresco congelado y un paquete globular. Por coagulopatía manifiesta, se solicitaron tiempos de coagulación que no se corrigieron después de la administración de plasma, por lo que se solicitaron estudios complementarios en los que se identificó factor VIII bajo (13.8%), factor IX bajo (56.6%), anticoagulante lúpico negativo e inhibidor a factor VIII con 12 unidades Bethesda. Se estableció el diagnóstico de hemofilia A adquirida y se inició abordaje etiológico.

**CONCLUSIONES:** La hemofilia adquirida es una enfermedad infrecuente con morbilidad y mortalidad altas que requiere alta sospecha diagnóstica. El reconocimiento rápido y el tratamiento temprano agresivo son obligatorios. El seguimiento de estos pacientes es de por vida.

**PALABRAS CLAVE:** Hemofilia; inhibidor del factor VIII de la coagulación; hemorragia espontánea.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Acquired hemophilia is a rare disease resulting from the presence of inhibitors against endogenous factor VIII (FVIII) that can lead to spontaneous and significant bleeding.

**CLINICAL CASE:** A 66-year-old farmer from Oaxaca was referred to our institution because of intense abdominal pain located in the right flank. The hematic cytology reported normochromic normocytic anemia, leukocytosis with neutrophilia and normal platelets. An abdominal tomography was performed and revealed a right retroperitoneal hematoma that conditioned anterior displacement of the retroperitoneal structures. He was admitted to the cardiopulmonary resuscitation area where he received fluid resuscitation and transfusion of four units of fresh frozen plasma and a blood unit. Due to manifest coagulopathy, clotting times were requested and no correction was observed after plasma administration, therefore complementary studies were performed where low factor VIII (13.8%), low factor IX (56.6%), negative lupus anticoagulant and inhibitor to factor VIII with 12 Bethesda units were observed. The diagnosis of acquired hemophilia A was integrated, and more studies were performed in order to identify the etiology.

**CONCLUSION:** Acquired hemophilia is a rare disease with high morbidity and mortality that requires a high diagnostic suspicion.

**KEYWORDS:** Hemophilia; Factor VIII coagulation inhibitor; Spontaneous bleeding.

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

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

<sup>3</sup> Departamento de Hematología y Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

**Recibido:** diciembre 2020

**Aceptado:** junio 2021

#### Correspondencia

Eduardo Corona Rodarte  
abouteddie@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Corona-Rodarte E, García-Hernández F, Henríquez-Santos G, Pérez-Sámano D. Hemofilia A adquirida autoinmunitaria. Hematol Méx. 2021 abril-junio; 22 (2): 116-120.

## ANTECEDENTES

La hemofilia adquirida A es un trastorno de la coagulación poco común causado por autoanticuerpos dirigidos contra el factor endógeno VIII (FVIII) que neutraliza su función hemostática.<sup>1</sup> Lo anterior resulta en una diátesis hemorrágica sin antecedentes familiares o personales de sangrado. La hemofilia adquirida A tiene una incidencia anual estimada de 1-1.5 casos/millón de habitantes; sin embargo, es probable que esta cifra sea subestimada por un infradiagnóstico de la enfermedad.<sup>2</sup> La hemofilia adquirida A tiene un patrón de edad bifásico: 20-30 años y más de 65 años, sin predilección por sexo. El cuadro clínico abarca desde equimosis leve y anemia hasta choque hipovolémico; la mortalidad estimada es de más del 20% en pacientes mayores de 65 años y en sujetos con malignidad subyacente.<sup>3</sup> En contraste con la hemofilia congénita, la hemartrosis es infrecuente. Se asocia con frecuencia con una afección subyacente, como cáncer, trastornos autoinmunitarios, medicamentos o embarazo; sin embargo, hasta el 50% de los casos permanecen idiopáticos.<sup>4</sup> Tiene un patrón bioquímico caracterizado por tiempo de tromboplastina parcial activada prolongada (TTPa) que no se corrige al mezclar las pruebas con plasma normal y bajas concentraciones del factor VIII. Las recomendaciones de tratamiento se basan en controlar los episodios de hemorragia aguda con agentes hemostáticos, factor VII activado recombinante o concentrado de complejo protrombínico y erradicación del anticuerpo con terapia inmunosupresora.<sup>5</sup> La alta mortalidad justifica la pronta detección clínica y tratamiento, así como un seguimiento estrecho porque existe alta probabilidad de recaída.<sup>6</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años, originario y residente de Oaxaca, agricultor por ocupación. Inició su padecimiento con dolor abdominal

intenso localizado en el flanco derecho por lo que acudió al servicio de urgencias del Instituto para valoración. A su ingreso se encontró taquicárdico (frecuencia cardíaca 116 lpm) y taquipneico (frecuencia respiratoria 28 rpm), con el resto de los signos vitales normales. A la exploración física destacó palidez de tegumentos y abdomen doloroso a la palpación superficial en el flanco derecho con rebote positivo. En la citología hemática se identificó anemia normocítica normocrómica (Hb 8.9 g/dL, VCM 86 fL, HCM 27.7 pg), leucocitosis con neutrofilia (leucocitos 16.4 mil/ $\mu$ L, neutrófilos 86%), lesión renal aguda KDIGO G3 prerrenal (Cr 3.1; basal 0.5, FENa 0.01%), hiponatremia moderada asintomática (Na 126 mmol/L) y tiempo de tromboplastina prolongado (TTP 69.2). Se solicitó gasometría venosa que evidenció hiperlactatemia y acidosis metabólica con brecha aniónica elevada y respuesta secundaria adecuada (pH 7.24,  $\text{HCO}_3^-$  12.2 mmol/L,  $\text{pO}_2$  29.8,  $\text{pCO}_2$  29.5, lactato 13.9 mmol/L). La tomografía abdominal (26/04/18) evidenció hematoma retroperitoneal derecho que condicionaba desplazamiento anterior de las estructuras retroperitoneales y aparente compresión de la segunda porción del duodeno con distensión secundaria de la cámara gástrica. Se ingresó al área de resucitación cardiopulmonar donde se inició reanimación hídrica y la transfusión de cuatro plasmas frescos congelados y un paquete globular. Se interconsultó con servicio de cirugía general que recomendó manejo conservador y vigilancia estrecha. Se complementó el abordaje con angiotomografía sin identificar el sitio de sangrado activo. Se trasladó al servicio de terapia intermedia para continuar con vigilancia y manejo. Por coagulopatía manifiesta, se solicitaron tiempos de coagulación que no se corrigieron tras la administración de plasma, por lo que se solicitaron estudios complementarios identificando factor VIII bajo (13.8%), factor IX bajo (56.6%), anticoagulante lúpico negativo e inhibidor a factor VIII con 12 unidades Bethes-

da. Se estableció el diagnóstico de hemofilia A adquirida por lo que se inició abordaje en búsqueda de la causa. Al considerar la posibilidad de síndrome paraneoplásico, se realizó tomografía de tórax sin evidencia de proceso neoplásico. Posterior a estudio tomográfico el paciente tuvo vómitos en pozos de café por lo que recibió tratamiento con inhibidor de bomba de protones, no se consideró apto para estudio endoscópico por alto riesgo de sangrado. Por sospecha de enfermedad autoinmunitaria, se solicitaron estudios inmunológicos con anticuerpos antinucleares IgG 1:2560 (moteado fino) y factor reumatoide 112.3 UI/mL positivos, los demás fueron negativos (anticuerpos anticardiolipina IgG 6.1 UGPL; IgM 9.6 UMPL, anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína I IgG 2.5 U/mL; IgM 3.3 U/mL, anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados 3.1 U, anticuerpos anti-SSa 10.9 U/mL, anticuerpos anti-SSb 3.4 U/mL, anti-DNAcd IgG 2.2 UI/mL). En consenso con servicio de hematología y reumatología, se indicaron 3 bolos de 1 g de metilprednisolona, seguidos de prednisona 55 mg cada 24 horas (1 mg/kg). Tuvo sangrado en capa en múltiples ocasiones que requirieron la administración repetida de crioprecipitados. Por persistencia de sangrado, se consideró plasmaféresis, por lo que se colocó catéter de alto flujo en el servicio de radiología intervencionista e inició recambio plasmático en una ocasión, como complicaciones tuvo sangrado durante el procedimiento por lo se finalizó de manera temprana. Se mantuvo en vigilancia sin nuevos eventos de sangrado. A su egreso se mantuvo en seguimiento estrecho por la consulta externa de Medicina interna, Hematología y Reumatología. En su última consulta por Hematología se encontró sin evidencia de sangrado activo y con inhibidores para FVIII negativos y FVIII en 46.5 UI/dL (70-150 UI/dL).

## DISCUSIÓN

Los autoanticuerpos más comunes que conducen a un trastorno hemorrágico y que interfieren con la actividad de un factor de la coagulación están dirigidos contra el FVIII, a esta enfermedad se le conoce como hemofilia adquirida A.<sup>7</sup> Estos anticuerpos son distintos a los aloanticuerpos desarrollados en pacientes con hemofilia congénita secundario a la exposición terapéutica del FVIII. La Federación de Hemofilia de la República Mexicana no cuenta actualmente con un registro o incidencia de pacientes con hemofilia adquirida A; sin embargo, se tienen registrados en México un total de 266 casos hasta 2016, esto de acuerdo con la Federación Mundial de Hemofilia.<sup>8</sup> El patrón de sangrado más frecuente es el subcutáneo en más del 80% de los casos.<sup>9</sup> En la mayoría de los casos (51.9%) la causa es idiopática, en el resto se asocia con malignidad en el 11.8% y con enfermedades autoinmunitarias en el 11.6%.<sup>10</sup> A pesar de que la mortalidad por sangrado es poco común, su morbilidad es alta y contribuye de manera indirecta a la muerte del paciente.

El diagnóstico es bioquímico y se caracteriza por un TTPa prolongado que no se corrige con la administración de plasma y tiempo de protrombina normal. El diagnóstico de hemofilia adquirida A debe considerarse especialmente en pacientes de edad avanzada, mujeres embarazadas y posparto con sangrado anormal y las características mencionadas. El diagnóstico se confirma evidenciando un inhibidor del FVIII cuantificado mediante el ensayo de Bethesda, ensayo Nijmegen Bethesda o por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) con anti-FVIII.<sup>11</sup> La medición del inhibidor no tiene correlación con la gravedad del sangrado, se considera alto cuando es mayor de 0.5 BU/mL y bajo cuando es menor de 0.5 BU/mL.

Respecto al tratamiento, se basa en tres pilares principales: control y prevención del sangrado, erradicación del inhibidor y tratamiento contra la enfermedad o causa de base. El control del sangrado se realiza predominantemente con agentes hemostáticos, como opciones está el FVIII recombinante porcino (terapia de reemplazo) o concentrado de complejo protrombínico (FEIBA), FVII recombinante activado (Novoseven) o los dos; ambos son una terapia puente apropiada.<sup>12</sup> Respecto al ácido tranexámico existe poca evidencia, sin embargo, los agentes antifibrinolíticos pueden administrarse como tratamiento adjunto al de primera línea. El ácido tranexámico en combinación con agentes de puenteo normaliza la estabilidad del coágulo y aumenta la eficacia del tratamiento.<sup>13</sup> La administración de soluciones antifibrinolíticas está recomendada vía tópica para control del sangrado de las mucosas o de la piel. La administración de DDAVP debe estar reservada en casos de sangrado menor o para la profilaxis en procedimientos menores o invasivos con títulos < 5 BU/mL y concentraciones de FVIII > 5%.<sup>14</sup> El uso de plasmaferesis no está bien definido; sin embargo, puede considerarse en pacientes con hemorragia activa con títulos de inhibidores altos que no responden al tratamiento con la terapia puente.<sup>15</sup> La respuesta a la terapia hemostática se define clínicamente.

Se recomienda la erradicación del inhibidor con inmunosupresores en todos los pacientes. Existe remisión en el 60 al 80% de los pacientes, con mediana de 31 días en el 83% de los pacientes para remisión parcial definida como FVIII > 50 UI/dL sin sangrado activo.<sup>16</sup> Entre las opciones de tratamiento contra la hemofilia adquirida A están los corticosteroides, la asociación de corticosteroides con ciclofosfamida y corticosteroides asociados con rituximab. La remisión completa se define como una actividad del FVIII restaurada > 50 UI/dL y la ausencia de inhibidor contra el FVIII.

Las recaídas se reportan entre el 10 y 20% de los pacientes.<sup>17</sup> No existe evidencia para recomendar un tratamiento específico en pacientes con recaídas. Un título alto de anticuerpos contra el FVIII, hemorragia grave y monoterapia con esteroides se asocian de forma independiente con tasas de remisión más bajas.<sup>18</sup> Deben vigilarse los efectos adversos del tratamiento inmunosupresor, como infecciones, hiperglucemia, alteraciones gastrointestinales, musculares y psiquiátricas. El seguimiento multidisciplinario debe ser de por vida y debe vigilarse la respuesta mediante la persistencia de inhibidores y actividad del FVIII.

## CONCLUSIONES

La hemofilia adquirida A es una enfermedad poco frecuente, con incidencia de 1.5 casos/millón de habitantes al año. Debe tenerse alta sospecha de esta enfermedad en un paciente adulto con un cuadro súbito de hemorragia y sin antecedente de coagulopatías. El rápido reconocimiento y el tratamiento temprano agresivo son obligatorios porque el retraso en el diagnóstico o los tratamientos inadecuados se asocian con alta tasa de mortalidad. El manejo de estos pacientes requiere una estrecha colaboración entre diversas especialidades médicas. El seguimiento de estos pacientes es de por vida.

## REFERENCIAS

1. Charlebois J, Rivard G, St-Louis J. Management of acquired hemophilia A: Review of current evidence. *Transfus Apher Sci* 2018; 57 (6): 717-720. doi. 10.1016/j.transci.2018.10.011.
2. Shetty S, Ghosh K. Challenges and open issues in the management of acquired hemophilia A (AHA). *Blood Cells Mols Dis* 2015; 54 (3): 275-280. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2014.11.012>.
3. Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 517-523. doi. 10.1097/MBC.0b013e32832ca388.
4. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, et al. Outcome of acquired haemophilia in France: the pros-

- pective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hemophilie Acquisée) registry. *Haemophilia* 2013; 19: 564-570. doi. 10.1111/hae.12138.
5. Kruse-Jarres R, Kempton C, Baudo F, Collins P, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017; 92 (7): 695-705. doi. 10.1002/ajh.24777.
  6. Wootla B, Dasgupta S, Dimitrov JD. Factor VIII hydrolysis mediated by anti-factor VIII autoantibodies in acquired hemophilia. *J Immunol* 2008; 180: 7714-7720. doi. 10.4049/jimmunol.180.11.7714.
  7. Franchini M, Mannucci P. Acquired haemophilia A: A 2013 update. *Thromb Haemost* 2013; 110 (12): 1114-1120. doi. 10.1160/TH13-05-0363.
  8. Federación Mundial de Hemofilia. Informe del Sondeo Mundial Anual 2017; 2018: 39-40.
  9. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007; 109:1870-1877. doi. 10.1182/blood-2006-06-029850.
  10. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 622- 631. doi. 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.
  11. Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Gottl U, Eichler H, et al. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 940-947. doi. 10.1111/jth.13304.
  12. Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Lévesque H, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *Blood* 2012; 120: 39-46. doi. 10.1182/blood-2012-02-408930.
  13. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, Bjornsen S, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20: 369-375. doi. 10.1111/hae.12318.
  14. Franchini M, Lippi G. The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review. *Blood Transfus* 2011; 9: 377-382. doi. 10.2450/2011.0113-10.
  15. Khillan R, Latif R, Sidhu G, Gloster E, et al. Role of plasmapheresis in management of acquired factor VIII inhibitor. *Blood* 2010; 116 (21): 4656-4656. <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.4656.4656>.
  16. W Collins P, Chalmers E, Hart D, Jennings I, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013; 162 (September [6]): 758-73. doi. 10.1111/bjh.12463.
  17. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015; 125: 1091-1097. doi. 10.1182/blood-2014-07-587089.
  18. Schep SJ, Wobke EM, van Dijk W, Beckers E, Meijer K, et al. Schutgens. 2020. Treatment of acquired haemophilia A (AHA): A balancing act. Results from a 27-year Dutch Cohort Study. *Am J Hematol* 2020: doi. 10.1002/ajh.26009.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i2.5400](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.5400)

## Priapismo como manifestación inicial de leucemia mieloide crónica, una manifestación poco frecuente

### Priapism as the initial manifestation of chronic myeloid leukemia, a rare presentation.

Regina De Miguel-Ibáñez,<sup>1</sup> Marcos Daniel Sánchez-González,<sup>1</sup> Diana Arlett Herrera-Madrid<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa. En México el promedio de edad al diagnóstico es de 40 años. Las manifestaciones iniciales de leucemia mieloide crónica son variadas; sin embargo, el priapismo es una afección muy poco frecuente.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 18 años con un episodio de priapismo isquémico de 8 horas de evolución tratado con lavado cavernoso con lo que se logró flacidez completa del pene. Se diagnosticó leucemia mieloide crónica iniciándose citorreducción con hidroxycarbamida y posterior a la confirmación molecular se inició el inhibidor de tirosina cinasa. El paciente egresó en excelentes condiciones, sin secuelas de disfunción eréctil, lo que se atribuyó al tiempo de evolución, al adecuado manejo de la urgencia urológica y a la pronta identificación y tratamiento de la condición precipitante.

**CONCLUSIONES:** Es importante realizar el abordaje diagnóstico y terapéutico adecuados en los pacientes jóvenes que acuden al servicio de urgencias con priapismo porque podría subestimarse la causa y retrasar el tratamiento de la enfermedad de origen, teniendo como resultado un mal pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia mieloide crónica; priapismo; BCR/ABL1; inhibidores de tirosina cinasa.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative neoplasm with a median age of diagnosis in Mexico of 40 years. The initial manifestations are varied; however, priapism is a very rare entity associated to chronic myeloid leukemia.

**CLINICAL CASE:** An 18-year-old male with an 8-hour episode of ischemic priapism managed with cavernous lavage, achieving complete flaccidity of the penis. The patient was diagnosed with chronic myeloid leukemia, initiating cytoreduction with hydroxycarbamide and after having molecular confirmation, we started treatment with a tyrosine kinase inhibitor. The patient was discharged in excellent conditions, without sequelae of erectile dysfunction, all this attributed to the time of evolution, the adequate management of the urological emergency and the prompt identification and treatment of the precipitating condition.

**CONCLUSIONS:** It is important to do the proper diagnostic and therapeutic approach in young patients attending to the emergency department with priapism because the cause may be underestimated and delay the treatment of the underlying cause, having as a result a poor prognosis.

**KEYWORDS:** Chronic myeloid leukemia; Priapism; BCR/ABL1; Tyrosine kinase inhibitors.

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

<sup>2</sup> Adscrita al Servicio de Hematología con Alta Especialidad en Trasplante de Médula Ósea.

División de Medicina Interna, Hospital General Regional 1, Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Estudios de Posgrado, Universidad Autónoma de Querétaro, México.

**Recibido:** febrero 2021

**Aceptado:** mayo 2021

#### Correspondencia

Regina de Miguel Ibáñez  
reginadm94@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** De Miguel-Ibáñez R, Sánchez-González MD, Herrera-Madrid DA. Priapismo como manifestación inicial de leucemia mieloide crónica, una manifestación poco frecuente. Hematol Méx. 2021 abril-junio; 22 (2): 121-126.

## ANTECEDENTES

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa de origen clonal en células multipotenciales hematopoyéticas con producción incontrolada de granulocitos maduros por la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 t(9;22)(q34;q11) que genera un cromosoma 22 anormalmente corto conocido como cromosoma Filadelfia (Ph).<sup>1</sup> Esto genera un gen quimérico BCR-ABL1 que transcribe una proteína de fusión BCR-ABL1 con tres isoformas p190, p210, p230 dependiendo del sitio donde ocurra la translocación BCR.<sup>2</sup> La proteína de fusión muestra actividad de tirosina cinasa que activa vías de señalización que favorecen el crecimiento, proliferación y supervivencia de estas células bloqueando la apoptosis.<sup>1,2</sup> Las células BCR-ABL1 son inestables genéticamente con predisposición a desarrollar anomalías genómicas con transformación a un fenotipo leucémico que progresa de fase estable, denominada crónica, a las fases acelerada y blástica.<sup>3</sup> La producción celular granulocítica es predominantemente de neutrófilos; sin embargo, se observan también basófilos y eosinófilos.<sup>2</sup>

La incidencia de leucemia mieloide crónica en todo el mundo es de 2 casos por 100,000 personas al año, con media de edad al diagnóstico de 57 años en los países industrializados,<sup>4</sup> en contraste con México donde se ha reportado una incidencia de 10 a 15 años menor, con promedio de 40 años,<sup>3</sup> existe ligero predominio del sexo masculino.<sup>1</sup> La leucemia mieloide crónica representa el 10% de todas las leucemias atendidas en México, tanto agudas, como crónicas.<sup>5</sup>

La leucemia mieloide crónica tiene tres fases de la enfermedad: crónica, acelerada y blástica, definidas por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la siguiente manera: fase crónica con menos del 10% de

blastos en sangre periférica y en la médula ósea, fase acelerada del 10 al 19% de blastos,  $\geq 20\%$  de basófilos, plaquetas  $< 100$  mil, evolución clonal con cambios en el cariotipo, proliferación de megacariocitos y fibrosis y fase blástica con más del 20% de blastos en sangre periférica o médula ósea. Esta última se convierte en leucemia aguda donde dos terceras partes de los casos será de línea mieloide y un tercio de la linfoide.<sup>2</sup>

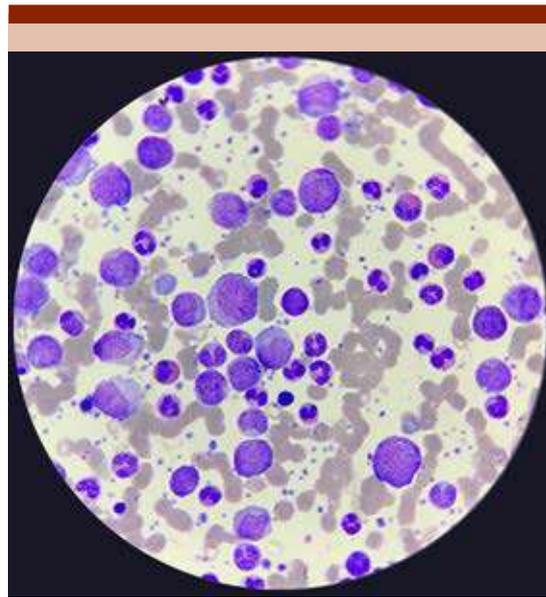
Los signos y síntomas de la leucemia mieloide crónica en fase crónica suelen ser secundarios a anemia y a la esplenomegalia, manifestándose como ataque al estado general, plenitud pospandrial y dolor en el cuadrante superior izquierdo. Sin embargo, se han reportado afecciones menos usuales, como hemorragia por trombocitopenia, episodios de trombosis y leucoestasis. La leucoestasis genera hiperviscosidad y puede manifestarse como somnolencia, confusión, disnea y priapismo. Suele aparecer con un recuento de leucocitos mayor a  $100 \times 10^9/L$ .<sup>2,3</sup>

El priapismo se define como una erección penénea que persiste por más de 4 horas y que continúa más allá de, o no está relacionada con, el estímulo sexual.<sup>6,7</sup> Es una urgencia urológica por la potencial pérdida de la función eréctil. Se divide en isquémico o de bajo flujo y no isquémico o de alto flujo. El subtipo isquémico es el más prevalente en la práctica clínica con múltiples causas.<sup>7</sup> Entre las causas hematológicas principalmente se asocia con leucoestasis<sup>6</sup> y suele observarse en anemia de células falciformes, mieloma múltiple, b-talasemia, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide crónica. El priapismo en leucemia mieloide crónica tiene incidencia reportada del 1 al 5%, por lo que es una complicación muy poco frecuente asociada con esta enfermedad hematológica.<sup>6</sup>

## CASO CLÍNICO

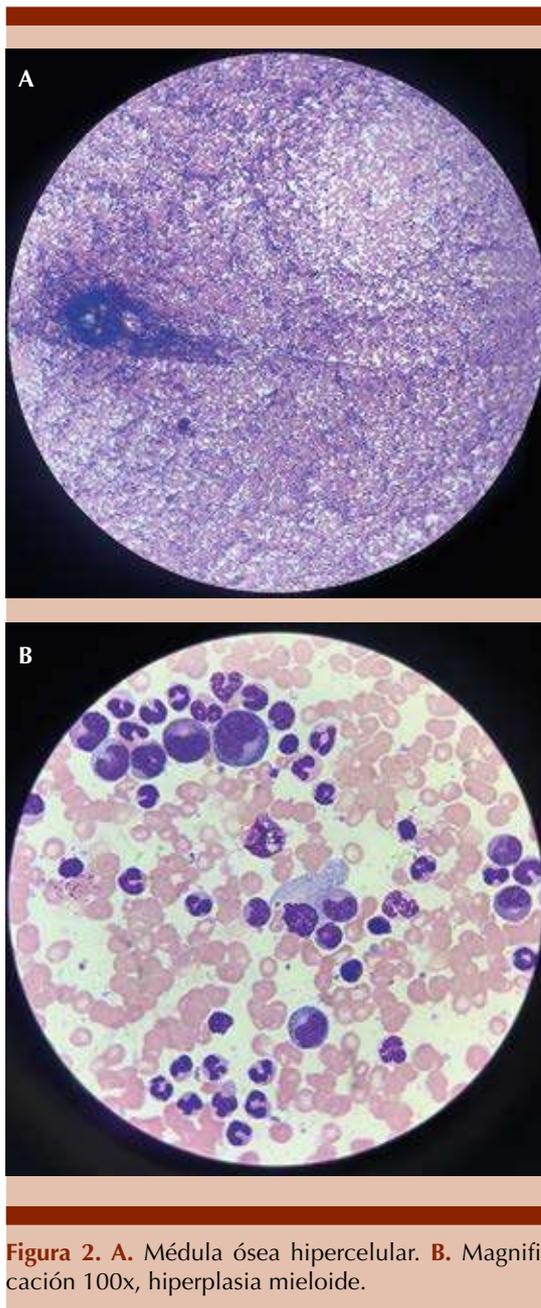
Paciente masculino de 18 años sin antecedentes crónico-degenerativos, quien refirió como único antecedente de relevancia consumo de cocaína de forma intermitente, con último consumo un año y medio previo al inicio de los síntomas. Inició el padecimiento actual caracterizado por una erección involuntaria de aproximadamente 30 minutos de duración, misma que cedió espontáneamente. Dos días posteriores al evento tuvo una nueva erección no deseada, dolorosa y con rigidez completa del pene, se automedicó un compuesto con paracetamol 500 mg/caféina 50 mg/fenilefrina 5 mg sin mejoría, por lo que acudió al servicio de urgencias de nuestro hospital. A su ingreso el paciente tenía priapismo de 8 horas de evolución, se realizó interconsulta al servicio de Urología donde se aplicó inyección de fenilefrina intracavernosa sin remisión de la erección. La primera gasometría de los cuerpos cavernosos mostró: pH 6.8, pCO<sub>2</sub> 115 mmHg, pO<sub>2</sub> 4 mmHg sin mejoría, por lo que se decidió su ingreso a quirófano para lavado cavernoso con solución salina al 0.9% hasta la obtención de sangre arterial, sin necesidad de realizar una fístula caverno-esponjosa. La gasometría intraoperatoria mostró pH 7.27, pCO<sub>2</sub> 43 mmHg, pO<sub>2</sub> 44 mmHg y al término del procedimiento pH 7.32, pCO<sub>2</sub> 40 mmHg, pO<sub>2</sub> 47 mmHg.

Los estudios de laboratorio al ingreso registraron leucocitosis de 522 miles/ $\mu$ L, anemia macrocítica normocrómica, hemoglobina 8.7 g/dL, VCM 100 fL, HCM 32.8 y trombocitosis, plaquetas 665 mil/ $\mu$ L con deshidrogenasa láctica de 1869 U/L. A la exploración física destacó esplenomegalia de 13 cm por debajo del reborde costal izquierdo que generaba saciedad temprana de tres meses de evolución. Posteriormente se realizó frotis de sangre periférica que mostró patrón leucoeritroblástico (**Figura 1**) y aspirado de médula ósea hiper celular, heterogéneo, con megacariocitos por campo de 2 a 3, relación mieloide-eritroide



**Figura 1.** Frotis de sangre periférica con patrón leucoeritroblástico.

4:1, bandas y segmentados 50%, mielocitos y metamielocitos 23%, eosinófilos 8%, rojos 12%, basófilos 2%, linfocitos 5% (**Figura 2**). La biopsia de hueso de espina iliaca posterosuperior fue compatible con leucemia mieloide crónica con relación mieloeritroide de 6:1. Se realizó inmunofenotipo de médula ósea siguiendo el protocolo de Euroflow; el panel de estudio de leucemias agudas encontró una población de blastos en el 0.18% con el siguiente fenotipo: CD45+ débil, CD34+, CD7+/- heterogéneo, MPO+, CD19-, CD79a-, CD3-, CD3cyt-. Con incremento de serie neutrófila del 92.01% y existencia de basófilos en el 5.02%. Con un proceso de diferenciación fenotípica de serie neutrófila dentro de parámetros normales con incremento de neutrófilos maduros que sugerían compatibilidad con leucemia mieloide crónica en fase crónica. Se solicitó cariotipo que evidenció translocación t(9;22), se procedió a realizar PCR en tiempo real buscando la



mutación BCR-ABL1 para P210 con resultado BCR-ABL1/ABL1 % (IS): 100.000 H. Se decidió iniciar tratamiento mediante citorreducción con hidoxicarbamida a 30 mg/kg VO cada 24 horas durante 5 días y posterior a la confirmación del

diagnóstico molecular con el resultado de PCR se indicó tratamiento con imatinib 400 mg VO cada 24 horas.

Tras 9 días de hospitalización, el paciente egresó con remisión total de la erección, con seguimiento en la consulta externa del servicio. Se concluyó diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica, actualmente se encuentra en remisión hematológica sin repercusión en la función sexual, se solicitó nueva determinación de PCR para evaluar la respuesta molecular.

## DISCUSIÓN

Los pacientes que cursan con priapismo de bajo flujo suelen tener dolor y erección completamente rígida. En la gasometría de los cuerpos cavernosos muestran acidosis, hipoxemia e hipercapnia al igual que nuestro paciente al ingreso. El daño tisular ocurre desde las 4 a las 6 horas después del inicio de la erección.<sup>7</sup> Un periodo mayor a 12 horas genera engrosamiento y edema trabecular, a las 24-48 horas se observa adherencia plaquetaria al endotelio sinusoidal y proliferación de fibroblastos con necrosis del músculo liso y trombos en los espacios sinusoidales, generando fibrosis y calcificación irreversible con la consiguiente disfunción eréctil.<sup>6</sup> Debido a lo anterior, la prioridad en el manejo de nuestro paciente con 8 horas de evolución con un priapismo de bajo flujo fue inicialmente la inyección de fenilefrina diluida en solución salina; sin embargo, al no conseguir alivio del cuadro clínico se realizó lavado quirúrgico de los cuerpos cavernosos hasta la obtención de sangre bien oxigenada por lo que no fue necesario realizar una fístula caverno-esponjosa. La bibliografía menciona que el tratamiento debe ir dirigido a curar la enfermedad de base, no obstante, con especial énfasis en revertir la urgencia urológica.<sup>6,7</sup> El tratamiento inicial del priapismo isquémico, con más de 4 horas de inicio, es la aspiración de 5 mL de sangre

para descomprimir los cuerpos cavernosos con posterior inyección intracavernosa de fenilefrina con concentración de 100 a 500 µg/mL diluida en solución salina. Se realizan inyecciones de 1 mL del simpaticomimético cada 3-5 minutos hasta observar el alivio o durante una hora previo a decidir escalar el tratamiento.<sup>7</sup> Si existe falla a la primera línea de tratamiento, se realizará una cirugía de derivación como tratamiento de segunda línea, donde se crea una fístula entre el cuerpo esponjoso y el cuerpo cavernoso.<sup>7</sup> La variante de alto flujo es menos frecuente, no ocurre en padecimientos hematológicos y se asocia con traumatismos penianos, del periné y anomalías congénitas.<sup>7,8</sup>

El tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica son los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC); no obstante, previo al inicio de estos fármacos debe contarse con la confirmación molecular del oncogén BCR/ABL1.<sup>1</sup> El imatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa de primera generación, dasatinib, nilotinib y bosutinib son de segunda generación y ponatinib de tercera generación, único activo contra la mutación T315I.<sup>4</sup> En nuestro paciente iniciamos con un inhibidor de la tirosina cinasa de primera generación a dosis estándar, debido a que era un paciente de primer diagnóstico. Es adecuado administrar un ciclo corto de hidroxurea en pacientes sintomáticos con recuentos elevados de leucocitos, plaquetas o ambos en los que la sospecha diagnóstica de leucemia mieloide crónica es muy alta y únicamente se está a la espera de la confirmación molecular.<sup>4</sup>

Una vez iniciado el tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa, se buscarán tres tipos de respuestas en diferentes temporalidades, la respuesta hematológica con disminución de las líneas celulares a las cifras de la normalidad y ausencia de esplenomegalia, la cual se evaluará cada dos semanas hasta conseguirse y posteriormente cada tres meses. La respuesta molecular

se seguirá con PCR cuantitativa midiendo el porcentaje de expresión del BCR/ABL1 a los tres meses del inicio de los inhibidores de la tirosina cinasa, y después de alcanzar una respuesta molecular mayor (RMM) con < 0.1% de BCR/ABL1 continuarán con revisión periódica a los 6 y 12 meses debido a que es necesaria la vigilancia estrecha de la respuesta molecular para los pacientes en los que se decide interrumpir el tratamiento y continuar con vigilancia.<sup>4</sup> Las pautas de respuesta al tratamiento se clasifican como: óptima, si se alcanza una respuesta molecular mayor, debiendo continuar con los inhibidores de la tirosina cinasa, y resistencia o respuesta subóptima, donde se considerará incrementar la dosis del inhibidor de la tirosina cinasa o cambiar a uno de segunda generación, en función del apego, comorbilidades y características del paciente.<sup>2,4</sup> La respuesta citogenética se valorará a los 6 meses del tratamiento, con un control al año evaluando las metafases de las células en la médula ósea; sin embargo; esta evaluación es poco sensible para vigilar la respuesta.<sup>4</sup> La indicación sería en los pacientes con translocaciones atípicas donde la PCR cuantitativa no logra medirlas.<sup>2,4</sup> La respuesta molecular mayor predice una supervivencia del 100% en los pacientes con leucemia mieloide crónica, porque es prácticamente inusual la progresión de la enfermedad con ese grado de citorreducción.<sup>4</sup>

## CONCLUSIONES

El priapismo como manifestación inicial de la leucemia mieloide crónica es inusual, al igual que la edad de nuestro paciente, debido a esto es importante realizar el abordaje diagnóstico y terapéutico adecuados en los pacientes jóvenes que acuden al servicio de urgencias con esta complicación urológica porque podría subestimarse la causa y retrasar el tratamiento de la enfermedad de origen, teniendo como resultado un mal pronóstico. El priapismo isquémico debe considerarse una urgencia urológica, con

especial atención en detener la erección en el menor tiempo de evolución posible y así evitar las secuelas asociadas, como disfunción eréctil. El manejo de la leucemia mieloide crónica debe ser oportuno para evitar nuevos episodios de priapismo y progresión de la enfermedad. En este caso se siguieron las recomendaciones de las guías internacionales, obteniendo una respuesta hematológica completa y actualmente en espera de los resultados de la respuesta molecular, para así valorar la eficacia de los inhibidores de la tirosina cinasa en el paciente.

## REFERENCIAS

1. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, et al; ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl. 4): iv41-iv51. doi. 10.1093/annonc/mdx219.
2. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015; 385 (9976): 1447-59. doi. 10.1016/S0140-6736(13)62120-0.
3. Alvarado-Ibarra M, Cardiel-Silva M, García-Camacho A, González-González L, et al. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* 2016; 17 (1): 34-62.
4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34: 966-984. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>.
5. Santoyo A, Ramos C, Saavedra A, González L, et al. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. *Gac Med Mex* 2016; 152: 208-212.
6. Rodgers R, Latif Z, Copland M. How I manage priapism in chronic myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol* 2012; 158 (2): 155-164. doi. 10.1111/j.1365-2141.2012.09151.x.
7. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, et al; European Association of Urology. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol* 2014; 65 (2): 480-9. doi. 10.1016/j.eururo.2013.11.008.
8. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, et al; Members of the Erectile Dysfunction Guideline Update Panel; American Urological Association. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003; 170 (4 Pt 1): 1318-24. doi. 10.1097/01.ju.0000087608.07371.ca.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Sections are ordered in the following form: page title, structures abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.
2. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.  
The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors' identification should be done superscript Arabic numbers.
3. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.
4. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined, in the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.
5. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.
6. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.
7. **Type or articles:** the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research. Editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.
8. **Summary.** The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results 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. Luis Villela, at the email: [luisvillela@yahoo.com](mailto:luisvillela@yahoo.com)

## Instrucciones para los autores

### CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

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

- TÍTULO DEL ARTÍCULO

---

---

---

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES

---

---

---

---

---

---

---

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

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>

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

NOMBRE

FIRMA

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

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