

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 83 Efecto de la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa en la supervivencia de pacientes con linfoma de Hodgkin en la población mexicana**
Ana Florencia Ramírez-Ibarguen, Chantal Nava, Francisco Osvaldo García-Pérez, Adriana Peña-Nieves, Alfredo De la Torre-Luján, Silvia Allende-Pérez, Silvia Rivas-Vera, Rodrigo Castillo-Llanos, Rosana Córdova, Quetzalli Pitalúa-Cortés
- 91 Eritrocitosis microcítica posflebotomía: una nueva afección**
Ricardo Amaru, María Aguilar, Jeaneth Velarde, Reyna Mamani, Daniela Patón, Mireya Carrasco
- 99 Manejo de Testigos de Jehová con leucemia linfoblástica aguda. Veinte años de experiencia en un hospital de referencia de la Ciudad de México**
Christian Ramos-Peñañiel, Carlos Martínez-Murillo, Irma Olarte-Carrillo, Etta Rozen-Fuller, Victoria Ferrer-Argote, Daniela Pérez-Sámamo, Adán Germán Gallardo-Rodríguez, Adolfo Martínez-Tovar

CASOS CLÍNICOS

- 107 Mielosupresión inducida por azatioprina en síndrome de Sjögren**
Juan José Gómez-Piña, Jonathan Trujillo-Alonso, Alba Edna Morales-Hernández
- 111 HBOC-201 como alternativa a las transfusiones sanguíneas en un paciente fenotipo Bombay Rh-**
Paula Novo-González, Miriam Rodríguez-Fernández, Sandra García-Lázaro, Francisco José Hidalgo-Correas, Margarita Berberana-Fernández de Murias
- 120 Sarcoma mieloides y sus manifestaciones extramedulares**
Jorge Luis Padilla-Armas, Pablo Adán Vacío-Marrufo, Ana Lucía Luna-Sada, Sahian Flores-Guerrero, Fernando Romero-Aguilar, Salvador López-Giacoman, Luis Francisco Chávez, Juan Antonio Robles-Jaime, Fernando Manríquez-Montellano, Alejandro Valdez-Bonilla, Mireya Leticia Casas-Robles, Rosa María Bañuelos-Ibáñez, Christian Omar Rodríguez-Durán, Francisco Martín Lara-Salazar

CARTA AL EDITOR

- 128 Enfermedades hematológicas y unidad de terapia intensiva**
Enrique Manuel Ramírez-Gutiérrez

Revista de **HEMATOLOGÍA**

Rev Hematol Mex 2022; 23: abril-junio

EDITOR EN JEFE

Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

EDITOR OPERATIVO

Éfreen MONTAÑO-FIGUEROA. Ciudad de México, México

EDITORES ASOCIADOS

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

COMITÉ EDITORIAL

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

FUNDADOR

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL†

PRESIDENTE

Dr. Óscar HERNÁNDEZ-ZAMUDIO

VICEPRESIDENTE

Dr. Luis Antonio MEILLÓN-GARCÍA

SECRETARIO

Dr. Julio Edgar SELVA-PALLARES

TESORERO

Dr. Ignacio Javier AGUIRRE-AGUIRRE

VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Dr. Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dr. Manuel Héctor CASTILLO-RIVERA

GERENTE ADMINISTRATIVO

Mayra OVIEDO-PELL

Revista de Hematología, año 23, abril-junio, 2022, 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, Ciudad de México. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, 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.

CONTENIDO

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 83 **Efecto de la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa en la supervivencia de pacientes con linfoma de Hodgkin en la población mexicana**
Ana Florencia Ramírez-Ibarguen, Chantal Nava, Francisco Osvaldo García-Pérez, Adriana Peña-Nieves, Alfredo De la Torre-Luján, Silvia Allende-Pérez, Silvia Rivas-Vera, Rodrigo Castillo-Llanos, Rosana Córdova, Quetzalli Pitalúa-Cortés
- 91 **Eritrocitosis microcítica posflebotomía: una nueva afección**
Ricardo Amaru, María Aguilar, Jeaneth Velarde, Reyna Mamani, Daniela Patón, Mireya Carrasco
- 99 **Manejo de Testigos de Jehová con leucemia linfoblástica aguda. Veinte años de experiencia en un hospital de referencia de la Ciudad de México**
Christian Ramos-Peñañiel, Carlos Martínez-Murillo, Irma Olarte-Carrillo, Etta Rozen-Fuller, Victoria Ferrer-Argote, Daniela Pérez-Sámano, Adán Germán Gallardo-Rodríguez, Adolfo Martínez-Tovar

CASOS CLÍNICOS

- 107 **Mielosupresión inducida por azatioprina en síndrome de Sjögren**
Juan José Gómez-Piña, Jonathan Trujillo-Alonso, Alba Edna Morales-Hernández
- 111 **HBOC-201 como alternativa a las transfusiones sanguíneas en un paciente fenotipo Bombay Rh-**
Paula Novo-González, Miriam Rodríguez-Fernández, Sandra García-Lázaro, Francisco José Hidalgo-Correas, Margarita Berberana-Fernández de Murias
- 120 **Sarcoma mieloides y sus manifestaciones extramedulares**
Jorge Luis Padilla-Armas, Pablo Adán Vacío-Marrufo, Ana Lucía Luna-Sada, Sahian Flores-Guerrero, Fernando Romero-Aguilar, Salvador López-Giacoman, Luis Francisco Chávez, Juan Antonio Robles-Jaime, Fernando Manríquez-Montellano, Alejandro Valdez-Bonilla, Mireya Leticia Casas-Robles, Rosa María Bañuelos-Ibáñez, Christian Omar Rodríguez-Durán, Francisco Martín Lara-Salazar

CARTA AL EDITOR

- 128 **Enfermedades hematológicas y unidad de terapia intensiva**
Enrique Manuel Ramírez-Gutiérrez

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- 83 **Impact of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose on the survival of patients with Hodgkin's lymphoma in the Mexican population**
Ana Florencia Ramírez-Ibarguen, Chantal Nava, Francisco Osvaldo García-Pérez, Adriana Peña-Nieves, Alfredo De la Torre-Luján, Silvia Allende-Pérez, Silvia Rivas-Vera, Rodrigo Castillo-Llanos, Rosana Córdova, Quetzalli Pitalúa-Cortés
- 91 **Post-phlebotomy microcytic erythrocytosis: A new clinical entity**
Ricardo Amaru, María Aguilar, Jeaneth Velarde, Reyna Mamani, Daniela Patón, Mireya Carrasco
- 99 **Management of Jehovah's Witnesses with acute lymphoblastic leukemia. Twenty years of experience in a reference hospital in Mexico City**
Christian Ramos-Peñañiel, Carlos Martínez-Murillo, Irma Olarte-Carrillo, Etta Rozen-Fuller, Victoria Ferrer-Argote, Daniela Pérez-Sámano, Adán Germán Gallardo-Rodríguez, Adolfo Martínez-Tovar

CLINICAL CASES

- 107 **Azathioprine-induced myelosuppression in Sjögren's syndrome**
Juan José Gómez-Piña, Jonathan Trujillo-Alonso, Alba Edna Morales-Hernández
- 111 **HBOC-201 as alternative to blood transfusions in a patient with Rh- Bombay phenotype**
Paula Novo-González, Miriam Rodríguez-Fernández, Sandra García-Lázaro, Francisco José Hidalgo-Correas, Margarita Berberana-Fernández de Murias
- 120 **Myeloid sarcoma and its extramedullary manifestations**
Jorge Luis Padilla-Armas, Pablo Adán Vacío-Marrufo, Ana Lucía Luna-Sada, Sahian Flores-Guerrero, Fernando Romero-Aguilar, Salvador López-Giacoman, Luis Francisco Chávez, Juan Antonio Robles-Jaime, Fernando Manríquez-Montellano, Alejandro Valdez-Bonilla, Mireya Leticia Casas-Robles, Rosa María Bañuelos-Ibáñez, Christian Omar Rodríguez-Durán, Francisco Martín Lara-Salazar

LETTER TO THE EDITOR

- 128 **Hematological diseases and intensive care unit**
Enrique Manuel Ramírez-Gutiérrez

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i2.5896

Impact of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose on the survival of patients with Hodgkin's lymphoma in the Mexican population.

Efecto de la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa en la supervivencia de pacientes con linfoma de Hodgkin en la población mexicana

Ana Florencia Ramírez-Ibarguen,¹ Chantal Nava,¹ Francisco Osvaldo García-Pérez,² Adriana Peña-Nieves,³ Alfredo De la Torre-Luján,¹ Silvia Allende-Pérez,³ Silvia Rivas-Vera,¹ Rodrigo Castillo-Llanos,¹ Rosana Córdova,¹ Quetzalli Pitalúa-Cortés²

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate interim-positron emission tomography (PET) as a prognostic factor in terms of progression-free survival and overall survival in our population.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, descriptive study of patients with classic Hodgkin's lymphoma treated with the ABVD regimen (adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine) at the National Cancer Institute in Mexico, from January 2012 to December 2015. We evaluated interim-PET, response at the end of treatment, progression-free survival, and overall survival.

RESULTS: We analyzed 94 patients, with a median age of 34.5 years (range 16-87), 84% had advanced disease and 65% had bulky disease; complete response on interim-PET was 84%, and 78% at the end of treatment. The 5-year progression-free survival was 86% vs 7% ($p = 0.0001$) in patients with a negative vs a positive interim-PET, respectively. Five-year overall survival was 96% vs 76% ($p = 0.0006$). In multivariate analyses, interim-PET was an independent prognostic factor for progression-free survival.

CONCLUSIONS: Interim-PET was highly prognostic in patients with Hodgkin's lymphoma and it could be more useful when adjusting treatment in our population.

KEYWORDS: Positron emission tomography; Hodgkin disease; Progression-free survival; Prognostic.

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la tomografía computada por emisión de positrones (TC-PET) intermedia como factor pronóstico de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en nuestra población.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, retrospectivo de pacientes con linfoma de Hodgkin clásico tratados con el régimen ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) en el Instituto Nacional de Cancerología de México, de enero de 2012 a diciembre de 2015. Evaluamos la TC-PET, respuesta al final del tratamiento, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

RESULTADOS: Se analizaron 94 pacientes, con mediana de edad de 34.5 años (intervalo: 16-87), el 84% tenía enfermedad avanzada y el 65% enfermedad volumi-

¹ Departamento de Hematología.

² Departamento de Medicina Nuclear.

³ Departamento de Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Received: July 2021

Accepted: September 2021

Correspondence

Ana Florencia Ramírez-Ibarguen
dranaramirez@gmail.com

This article must be quoted: Ramírez-Ibarguen AF, Nava C, García-Pérez FO, Peña-Nieves A, De la Torre-Luján A, Allende-Pérez S, Rivas-Vera S, Castillo-Llanos R, Córdova R, Pitalúa-Cortés Q. Impact of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose on the survival of patients with Hodgkin's lymphoma in the Mexican population. Hematol Méx 2022; 23 (2): 83-90.

nosa; la respuesta completa en la TC-PET intermedia fue del 84% y del 78% al final del tratamiento. La supervivencia libre de progresión a 5 años fue del 86 vs 7% ($p = 0.0001$) en pacientes con TC-PET intermedia negativa vs positiva, respectivamente. La supervivencia global a cinco años fue del 96% vs 76% ($p = 0.0006$). En los análisis multivariados, la TC-PET intermedia fue un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de progresión.

CONCLUSIONES: La TC-PET intermedia fue de alto valor pronóstico en pacientes con linfoma de Hodgkin y podría ser más útil al momento de ajustar el tratamiento en nuestra población.

PALABRAS CLAVE: Tomografía computada por emisión de positrones; linfoma de Hodgkin; supervivencia libre de progresión; pronóstico.

INTRODUCTION

Classic Hodgkin's lymphoma represents 15% of all lymphomas, and it is the most common lymphoma in young adults.^{1,2} In Mexico, GLOBOCAN 2019 reported 2388 new cases and 543 deaths.³ The long-term prognosis in early clinical stages is good, with cure rates above 90%, but in advanced clinical stages it is more dire, with cure rates between 65 and 75%. Since the early 1990 decade, the ABVD regimen (adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine) has become the standard of care in patients with early-stage disease, with proven efficacy and an acceptable safety profile; however, in several studies, results in advanced disease have not been entirely satisfactory.⁴ Two decades ago, the German Hodgkin Study Group introduced BEACOPP regimen (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone), a more intensive regimen, to obtain better results in patients with advanced disease. BEACOPP has led to prolonged progression-free survival (PFS), but has not modified overall survival when compared with ABVD, and it has also been associated with an increase in secondary neoplasms and long-

term toxicity.^{5,6,7} There is, however, a group that requires the intensification regimen.

There are several prognostic indices designed to identify the group of patients with the worst prognosis; nonetheless, these have not been effective in identifying the group that may benefit from a more intensive chemotherapy regimen.⁸ The introduction of Positron Emission Tomography with fluorodeoxyglucose (PET) has been fundamental in the decision-making process in the treatment of Hodgkin's lymphoma in the last decade; currently, it is the gold standard in staging, and has recently been introduced as a treatment adjustment tool.⁹ In 2007, Gallamini et al. showed the impact of interim PET on progression-free survival (PFS) after two ABVD treatment cycles, reporting a PFS of 13% vs 95%, when comparing positive vs negative interim PET.¹⁰ Other studies have confirmed these results using the Deauville evaluation score.¹¹ This has led to trials designed to evaluate the benefit of intensifying treatment after a positive interim PET.¹²⁻¹⁵

These studies have introduced PET in the decision-making process, but results have not been confirmed other than in a clinical study in the

daily clinical practice setting in our population. Our study shows the value of PET as a prognostic factor in the interim and the end of treatment in our clinical practice.

PATIENTS AND METHODS

A retrospective and descriptive study. We reviewed the medical records of patients with Hodgkin's lymphoma treated at the National Cancer Institute in Mexico, from January 2012 to December 2015. Patients with a classic Hodgkin's lymphoma diagnosis confirmed by pathology, that received ABVD chemotherapy (adriamycin, belomicin, vinblastine and dacarbazine) with/without radiotherapy, with a PET at diagnosis, in the interim and at the end of treatment, were included. Patients who were human immunodeficiency virus positive or whose medical records were incomplete, were excluded.

The response of all cases was classified according to the Lugano 2014 recommendations.⁹ PET studies were reevaluated by the Nuclear Medicine Department and interpreted according to the Deauville criteria. A workstation (Multimodality Workplace, Siemens) providing multiplane reformatted images was also used for image display analysis. The SUVmax of whole body tumors was measured with the isocontour of the TrueD Syngo software (Siemens, Erlangen, Germany). A Deauville score of 1-3 was considered a negative PET and a value of 4-5 was compatible with a positive PET. Therapeutic failure was defined as persistence or progression of the disease at the end of first-line treatment, and requiring rescue therapy. Relapse was defined as the new presence of disease after having obtained a complete response.

This study was approved by the ethics committee of this institution in accordance with the Helsinki declaration. No written consent form was needed since this was a retrospective study, with information gathered in an anonymous format.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarize patient characteristics, including medians, ranges, frequencies, and percentages. Overall survival was estimated from the date of diagnosis to the time of death; progression-free survival (PFS) refers to the time from diagnosis to therapeutic failure, relapse, or death, whichever occurred first. Kaplan Meier curves were constructed in accordance with the response category in the PET. Univariate data analysis was used to evaluate covariables and their effect on PFS. A multivariate Cox regression model was created to determine the prognostic value of interim PET in patients with HL, and its relationship with PFS after adjusting for the effect of other variables. In this final model, only covariables with a $p < 0.05$ were included, as well as those with clinical significance. All analyses were performed with the IBM-SPSS software, version 22.

RESULTS

A total of 94 patients were analyzed, their median age was 34.5 years (16-87), most patients 79 (84%) presented with advanced disease (IIB, III, IV), 61 (65%) with bulky disease and 40 (43%) had more than 3 poor prognostic factors according to the IPS score. The general characteristics of the population are shown in **Table 1**. All patients were treated with the ABVD chemotherapy regimen, with the exception of one patient who only received radiotherapy since chemotherapy was not an option due to comorbidities. Sixty-one patients (65%) also received radiotherapy to manage bulky disease. No treatment changes were made after interim PET.

Response to treatment and interim PET

The overall response rate was 86% (n 81), a complete response was obtained in 73 patients (78%), and 13 patients (14%) had stable disease

Table 1. Patient characteristics (n = 94)

	No.	%
Median age, years	34.5	Min-max 16-87
Sex		
Male	51	54
Female	43	46
Histology		
Mixed cellularity	44	47
Nodular sclerosis	38	40
Lymphocyte-rich	5	5
Lymphocyte-depletion	1	1
Not specified	6	7
Advanced disease (IIB/X, III- IV)	79	84
B symptoms	71	76
Bulky disease (≥ 10 cm)	61	65
Extranodal disease	40	43
IPS > 3 (advanced disease)	40	43
Leucocyte $\times 10^3/\text{mm}^3$, median	9.1	Min-max 1.8-24.5
Hemoglobin g/dL, median	12.4	Min-max 3.4-19.4
Lymphocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$, median	1.4	Min-max 0.2-4.2
Albumin g/dL, median	3.4	Min-max 1-4.8
Lymphocyte/monocyte index, median	3.04	0.3-9.0
Treatment		
CHT alone	32	34
Combined CHT/RT	62	65
Radiotherapy alone	1	1
Responses		
Complete response	73	78
Partial response	8	8
SD/progression	13	14

IPS: international prognostic score Hasenclever; CHT: chemotherapy; RT: radiotherapy; SD: stable disease.

or progression. At the time of interim PET, 79 patients (84%) had a negative PET, of these, 71 (90%) continued with a complete response until the end of treatment. In patients with a positive interim PET, 13 (87%) remained positive until the end of treatment. Sensitivity was 62%, specificity 97%, positive predictive value 87% and negative predictive value 90%.

The median follow-up was 64.5 months (min-max 4-99). During follow-up, 3 patients relapsed and 7 (7%) died. Of the 21 patients with a

positive end-of- treatment PET (partial response, stable disease/progression), 14 had received rescue treatment and 6 did not receive further treatment due to several causes (lack of resources or treatment rejection), 6 (42%) of the patients who received rescue therapy progressed to autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Survival

The overall survival at 5 years was 91% for the entire group (**Figure 1A**), and the progression-

free survival was 73% (**Figure 1B**); the medians have not been reached. According to the interim PET, 5-year overall survival was 76% vs 96% in patients with positive interim PET vs negative, respectively (OR 6.7 [95%CI, 3.81-11.7] $p = 0.0001$), medians have not been reached (**Figure 2A**). The 5-year progression-free survival (PFS) was 7% vs 86% in the positive interim PET group compared to the negative interim PET group ($p 0.0001$), median PFS in patients with a positive PET was 8.9 months (95%CI, 7.59-10.20). **Figure 2B**

Prognosis factors

Regarding PFS in the univariate analysis, only the interim PET was a prognostic factor, and it remained independent in the multivariate analysis; IPS 3 or more points was not a prognostic factor. In the case of overall survival, due to the

number of events, Cox regression was not conducted. **Table 2**

DISCUSSION

Hodgkin's lymphoma is the second most common lymphoma in our institution after diffuse large B Cell Lymphoma. The median age at diagnosis is comparable to that referred in previous publications; however, we found a greater number of patients in advanced clinical stages (84%), a difference with previously reported studies in patients from Australia, Japan and China, where less than 30% of cases are diagnosed in stage III or IV. We believe that a lack of timely detection and referral to a tertiary care institution is one of the main causes,¹⁶⁻¹⁹ and perhaps also explains the high frequency of bulky disease 65%, and extranodal disease 43% that we face, compared to 20% reported in the HD15 German study.²⁰

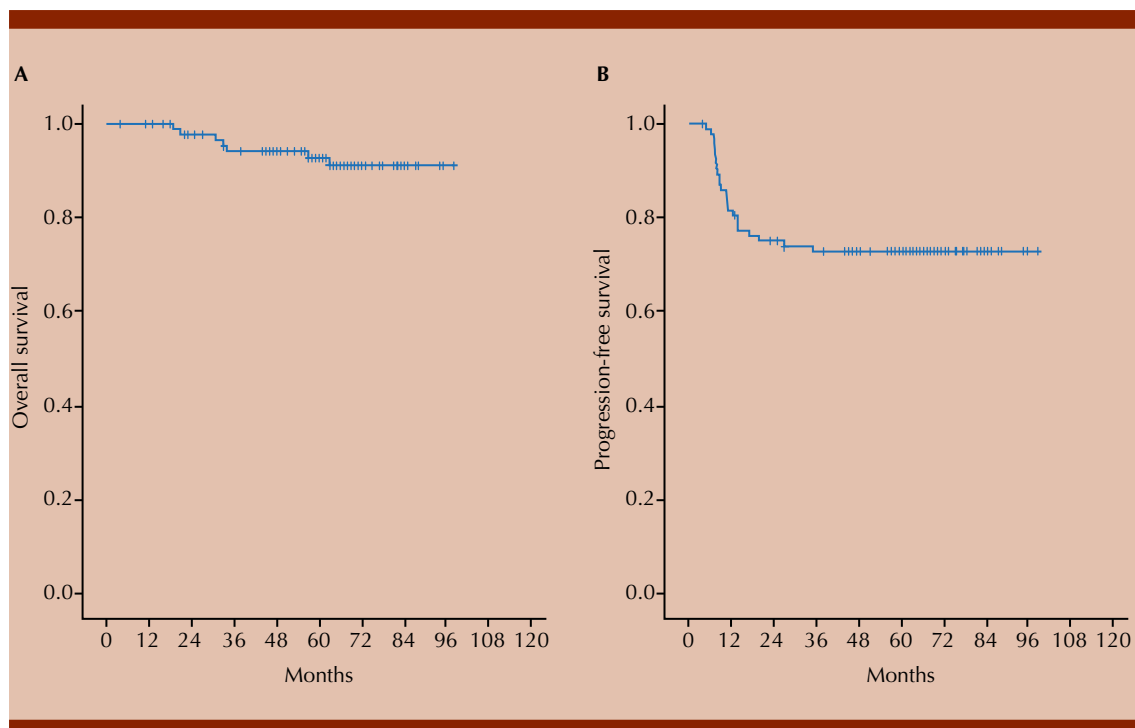
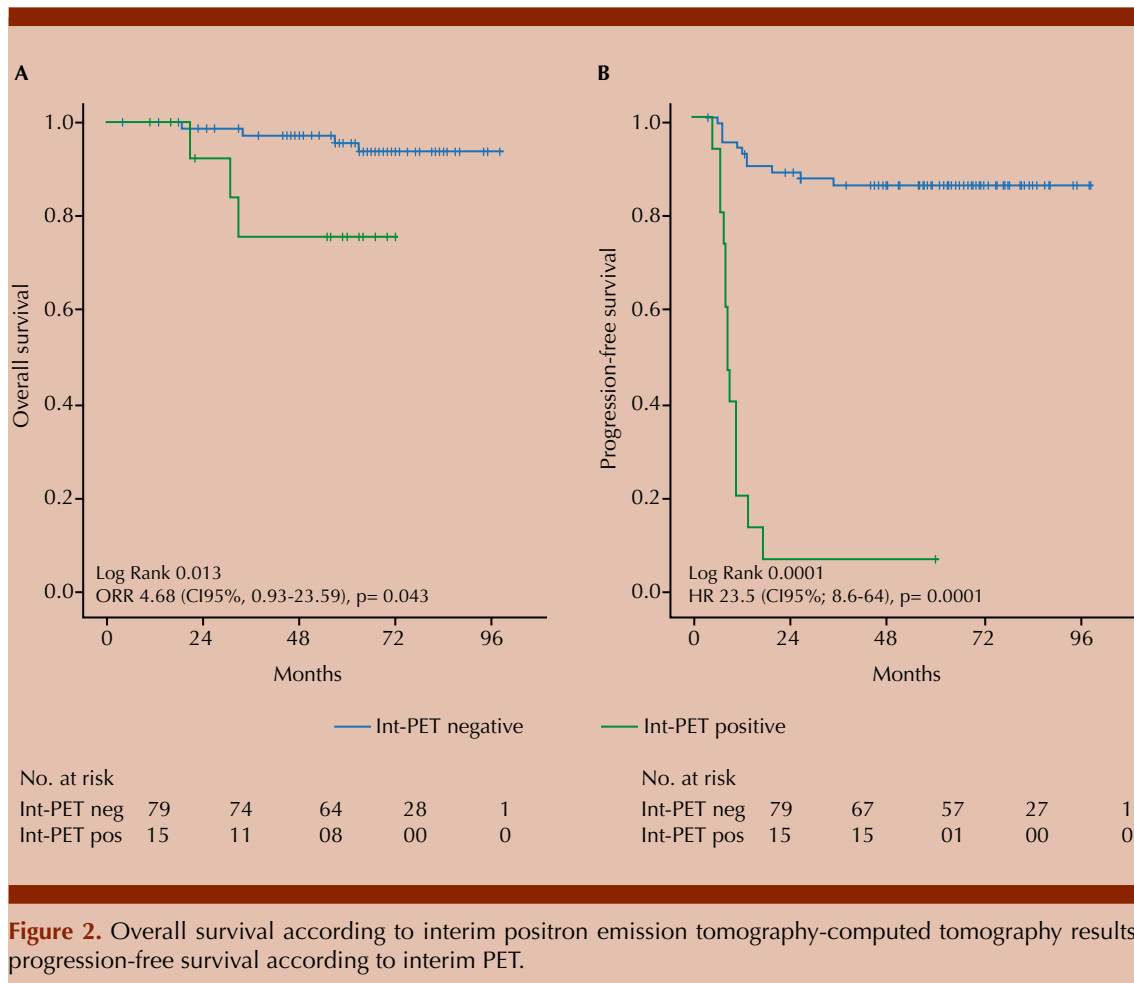


Figure 1. Overall survival (A) and progression-free survival (B) in patients with Hodgkin's lymphoma.



The overall 5-year survival was 91%, which is comparable to the value previously reported in other cohorts using the ABVD regimen (adriamycin, belomicin, vinblastine and dacarbazine) in daily clinical practice,^{16,17,19,21,22} and progression-free survival (PFS) was 73%. The prognostic value of interim PET was corroborated in our population with PFS of 86% vs 7% (HR 23.5 [95%CI, 8.6-64] p = 0.0001), coinciding with the previously reported data by Gallamini et al., who demonstrated the predictive value of a positive interim PET referring a 2- year PFS of 12.8%, using qualitative scales before the description of the Deauville scale.¹⁰

A second study by the same authors, based on an evaluation with the Deauville scale, confirmed their previous results; the 3-year PFS was 28% in the interim PET positive group vs 95% in the group with a negative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT).^{11,23,24} This study showed that in our population, the interim PET-CT is of prognostic value in terms of overall survival, with 96% in the negative PET group vs 76% in the positive group (p = 0.0001). In a previously metanalysis a negative interim PET is associated with an advantage in overall survival (unadjusted HR 5.09, 95% confidence interval [CI] 2.64 to 9.81,

Table 2. Univariate and multivariate analysis of progression-free survival in patients with Hodgkin's lymphoma (HL) [n = 94]

	Univariate analysis			Multivariate analysis (Cox)		
	OR	CI95%	p	HR	CI95%	p
Male gender	1.07	0.54-2.11	0.83	0.57	0.16-2.01	0.57
B symptoms	1.02	0.46-2.25	0.94	0.46	0.05-4.25	0.49
Bulky disease	0.87	0.42-1.79	0.70	0.74	0.20-2.75	0.21
Advanced disease	0.99	0.39-2.49	0.99	-	-	-
Extranodal disease	1.11	0.55-2.21	0.76	1.10	0.29-4.08	0.88
IPS3 or more	0.72	0.83-1.45	0.35	1.97	0.30-12.83	0.47
Albumin < 3 g/dL	0.70	0.31-1.58	0.38	1.77	0.45-6.97	0.41
Combined treatment	1.09	0.54-2.18	0.80	0.54	0.16-1.82	0.32
Interim positive PET	6.70	3.81-11.7	0.0001	23.59	8.68-64.0	0.0001

OR: Odds ratio; CI: interval confidence; HR: hazard ratio; IPS: international prognostic score (Hasenclever); PET: positron emission tomography.

$I^2 = 44\%$, moderate-certainty evidence); however, the evidence in PFS impact is uncertain (unadjusted HR 4.90, 95%CI 3.47 to 6.90, $I^2 = 45\%$, very low-certainty evidence).²⁵

Our study's main limitation is that it is a retrospective study, and to our patients' limited access to rescue therapy, another probable effect on overall survival. Despite our large number of patients with advanced disease, intensification with BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone) has not been possible due to the lack of procarbazine in our country; this is why early detection of patients at high-risk of therapeutic failure may allow us to implement new treatment strategies, such as those published by Zinzani et al. that suggest early administration of second-line treatment, consolidation with high-dose chemotherapy and transplant.¹⁴ The introduction of interim PET-CT identifies patients with a poor prognosis, and this will allow us to design new prospective studies in our population that may improve long-term survival.

Acknowledgments

This study had no financial support. We wish to thank the physicians, nurses, and all the medical staff in the Department of Hematology at the National Cancer Institute, Mexico.

REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. IARC: Lyon 2017.
2. Carballo-Zarate A, Garcia-Horton A, Palma-Berre L, Ramos-Salazar P, et al. Distribution of lymphomas in Mexico: a multicenter descriptive study. *J Hematopathol* 2018; 11: 99-105. <https://doi.org/10.1007/s12308-018-0336-0>.
3. World Health Organization. Global cancer Observatory 2019. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>.
4. Vassilakopoulos TP, Johnson P. Treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma: Who really needs BEACOPP? *Semin Hematol* 2016; 53 (3): 171-9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.006.
5. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-95. DOI: 10.1056/NEJMoa022473.
6. Federico M, Luminari S, Ianitto E, Polimeno G, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial

- treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 805-11. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0910.
7. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365: 203-12. doi: 10.1056/NEJMoa1100340.
 8. Bröckelmann P, Angelopoulou MA, Vassilakopoulos TP. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol* 2016; 53 (3): 155-64. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.003.
 9. Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for Initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
 10. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746-52. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6525.
 11. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin Lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of Deauville five point scale. *Haematologica* 2014; 99 (6): 1107-13. doi: 10.3324/haematol.2013.103218.
 12. Raemaekers JM, André MP, Federico M, Girinsky T, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1188-94. doi: 10.1200/JCO.2013.51.9298.
 13. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374 (25): 2419-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1510093.
 14. Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, Castagnoli A, et al. Interim positron emission tomography response-adapted therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma: Final results of the phase II part of the HD0801 Study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (12): 1376-85. doi: 10.1200/JCO.2015.63.0699.
 15. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 1598-607. DOI: 10.1056/NEJMoa1408648.
 16. Makita S, Maruyama D, Maeshima AM, Taniguchi H, et al. Clinical features and outcomes of 139 Japanese patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol* 2016; 104 (2): 236-44. doi: 10.1007/s12185-016-2007-1.
 17. Fai-Law M, Ying Ng T, Nun Chan H, Kei Lai H, et al. Clinical features and treatment outcomes of Hodgkin's lymphoma in Hong Kong Chinese. *Arch Med Sci* 2014; 10 (3): 498-504. doi: 10.5114/aoms.2014.43744.
 18. Jalali A, Ha FJ, Chong G, Grigg A, et al. Hodgkin lymphoma: an Australian experience of ABVD chemotherapy in the modern era. *Ann Hematol* 2016; 95 (5): 809-16. doi: 10.1007/s00277-016-2611-4.
 19. Andjelic B, Antic D, Jakovic L, Todorovic M, et al. A single institution experience on 314 newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma patients: the role of ABVD in daily practice. *Eur J Haematol* 2014; 93 (5): 392-9. doi: 10.1111/ejh.12364.
 20. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379 (9828): 1791-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
 21. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, et al. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2011; 29 (32): 4227-33. doi: 10.1200/JCO.2010.30.9799.
 22. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14 (10): 943-52. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3.
 23. Zaucha JM, Malkowski B, Chauvie S, Subocz E, et al. The predictive role of interim PET after the first chemotherapy cycle and sequential evaluation of response to ABVD in Hodgkin lymphoma patients - the Polish Lymphoma Research Group (PLRG) Observational Study. *Ann Oncol* 2017; 28 (12): 3051-7. doi: 10.1093/annonc/mdx524.
 24. Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, Collins G, et al. Interim PET results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9 (9): CD012643. doi: 10.1002/14651858.CD012643.pub2.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i2.7835

Eritrocitosis microcítica posflebotomía: una nueva afección

Post-phlebotomy microcytic erythrocytosis: A new clinical entity.

Ricardo Amaru,^{1,2} María Aguilar,² Jeaneth Velarde,² Reyna Mamani,² Daniela Patón,¹
Mireya Carrasco²

Resumen

OBJETIVO: Describir la eritrocitosis microcítica por ferropenia posterior a flebotomías frecuentes en pacientes con eritrocitosis patológicas en la altura.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio longitudinal prospectivo efectuado con pacientes con eritrocitosis patológicas, residentes en La Paz y El Alto, Bolivia, a 3600 y 4000 msnm, respectivamente. Tras 3 meses de flebotomías terapéuticas, los pacientes tuvieron signos de deficiencia de hierro y persistencia de hiperviscosidad sanguínea. Se realizaron estudios clínicos y de laboratorio para determinar ferropenia y eritrocitosis microcítica (VCM < 75 fl, ferritina sérica < 15 ng/mL). Posteriormente, se administró hierro sacarato vía endovenosa 100 mg al día durante 5 días en un grupo de pacientes, y hierro polimaltosa 100 mg al día VO durante un mes en otros pacientes.

RESULTADOS: Se incluyeron 117 pacientes. Se evidenció microcitosis (VCM: varones 73.3 fl, mujeres 72.5 fl), ferritina sérica disminuida (varones 7.9 ng/mL, mujeres 6.5 ng/mL) y permanencia de síntomas de hiperviscosidad. El tratamiento con hierro endovenoso reflejó incremento del VCM y remisión de síntomas de hiperviscosidad en el 65% de los pacientes; entre tanto, el hierro vía oral reflejó VCM incrementado y disminución de hiperviscosidad (20%) paulatinos. La hemoglobina y el hematócrito aumentaron en ambos grupos sin llegar a los valores previos a la flebotomía.

CONCLUSIONES: La eritrocitosis microcítica posflebotomía es una nueva afección secundaria a pérdida de hierro por frecuentes flebotomías y puede ser tratada con hierro vía endovenosa.

PALABRAS CLAVE: Eritrocitosis; flebotomía; ferropenia.

Abstract

OBJECTIVE: To describe microcytic erythrocytosis due to iron deficiency after frequent phlebotomies in patients with pathological erythrocytosis at high altitude.

MATERIALS AND METHODS: A prospective longitudinal study that included patients with pathological erythrocytosis, all residing in La Paz and El Alto, Bolivia, at 3600 and 4000 masl, respectively. Three months after initiating phlebotomies aimed at reducing Hb levels, patients presented signs of iron deficiency and persistence of blood hyperviscosity. Clinical and laboratory studies were conducted to determine iron deficiency and microcytic erythrocytosis (MCV < 75 fl, serum ferritin < 15 ng/mL). Subsequently, intravenous iron saccharate 100 mg/day for 5 days in a group of patients, and polymaltose iron 100 mg/day orally for one month in other patients were administered.

RESULTS: There were included 117 patients. Microcytosis (MCV: men 73.3 fl, women 72.5 fl), decreased serum ferritin (men 7.9 ng/mL, women 6.5 ng/mL) and persistence of hyperviscosity symptoms were observed. Treatment with intravenous iron showed an increased MCV and remission of hyperviscosity symptoms in 65% of patients. Simultaneously, treatment with oral iron increased MCV and decreased hyperviscosity symptoms (20%) gradually. Hemoglobin and hematocrit increased in both groups without reaching initial prephlebotomy values.

¹ Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia.

² Instituto Boliviano de Oncohematología Paolo Belli, La Paz, Bolivia.

Recibido: febrero 2022

Aceptado: abril 2022

Correspondencia

Ricardo Amaru
amaru.ricardo@icloud.com

Este artículo debe citarse como:

Amaru R, Aguilar M, Velarde J, Mamani R, Patón D, Carrasco M. Eritrocitosis microcítica posflebotomía: una nueva afección. Hematol Méx 2022; 23 (2): 91-98.

CONCLUSIONS: Post-phlebotomy microcytic erythrocytosis is a new clinical entity secondary to iron loss due to frequent phlebotomies and can be treated with intravenous iron.

KEYWORDS: Erythrocytosis; Phlebotomy; Iron deficiency.

ANTECEDENTES

Las eritrocitosis patológicas en la altura, tales como la eritrocitosis patológica de altura, la eritrocitosis secundaria y la policitemia vera tienen como tratamiento de inicio a las flebotomías, cuyo objetivo concierne la remisión de los síntomas de hiperviscosidad sanguínea (cefalea, disnea, parestesias y acúfeno) que suelen afectar las actividades cotidianas del paciente derivándose en los principales motivos de consulta médica.¹⁻⁴ Sin embargo, la frecuencia prolongada de dichas flebotomías puede alterar la distribución de hierro en el organismo donde la concentración total varía entre 3000 y 5000 mg y de los cuales 2000 mg se encuentran en el tejido hematopoyético,^{5,6} constituyéndose un elemento esencial para la síntesis de la hemoglobina.

Por lo general, se realizan 3 sesiones de flebotomía terapéutica de 450 mL en cada paciente, esto con una frecuencia semanal hasta alcanzar valores de hemoglobina (Hb) inferiores a 18 g/dL.⁷⁻¹⁰ pudiendo considerar una o dos sesiones adicionales. Así también, en la práctica médica se observa a varios pacientes con eritrocitosis patológicas que suelen tener flebotomías previas, muchas veces superiores a seis sesiones. Estas sangrías frecuentes hacen que el hierro del organismo disminuya sustancialmente, manifestándose reducción de la ferritina sérica, del hierro sérico y del volumen corpuscular

medio (VCM) de los eritrocitos que dan lugar a una alteración en la membrana celular eritrocitaria.¹¹⁻¹⁴

Durante el procedimiento de la flebotomía se pierde alrededor de 1 mg de hierro por cada 2 mL de sangre retirada, así, en cada flebotomía de 450 mL se pierden 225 mg de hierro aproximadamente.^{15,16,17} Los pacientes con eritrocitosis generalmente realizan 3 sesiones de flebotomía de 450 mL, por lo que llegan a perder cerca de 675 mg de hierro.⁸ Sin embargo, cuando el número de sesiones es mayor, la cantidad perdida de hierro sobrepasa los valores estimados, esto considerando, además, que la absorción natural de hierro por vía intestinal es de 1 mg al día; de esta forma, las flebotomías están relacionadas con la deficiencia de hierro, lo que implica una descompensación en el equilibrio entre la absorción y la pérdida de hierro.^{5,6,18,19}

En condiciones de deficiencia de hierro, la eritropoyesis incrementada en los pacientes con eritrocitosis produce microcitosis y una membrana eritrocitaria alterada disminuyendo por consiguiente el transporte de oxígeno y la movilidad de los eritrocitos.^{20,21} En una etapa inicial de esta deficiencia, la concentración de ferritina sérica suele ser el indicador más fidedigno de la reserva de hierro, pero en un estadio avanzado debe considerarse el VCM de los eri-

trocitos.²² La ferritina, al encontrarse regulada por procesos inflamatorios y medicamentos, no constituye un marcador ideal, ya que la mayoría de los pacientes con eritrocitosis tienen procesos inflamatorios crónicos, por lo que estos pacientes no muestran una correlación adecuada entre las concentraciones de ferritina sérica y las reservas de hierro.²³⁻²⁷

La anemia, microcitosis y disminución de la ferritina sérica son los indicadores mejor reconocidos de deficiencia de hierro,^{28,29} pero en los pacientes eritrocíticos la valoración de esta deficiencia se relaciona no solo con la disminución de las concentraciones de la ferritina sérica, sino también con la disminución del VCM de los eritrocitos.^{30,31}

La deficiencia de hierro suele ser frecuente en los donantes de sangre habituales y los pacientes con policitemia vera de reiteradas flebotomías.³²⁻³⁷ Este último grupo de pacientes muestra disminución del VCM inferior a 70 fl por ferropenia,^{38,39,40} en quienes también se ha evidenciado que la administración complementaria de hierro oral mejora el VCM y disminuye la hiperviscosidad sanguínea.^{39,41,42}

Este estudio tiene el propósito de describir la existencia de eritrocitosis microcítica por ferropenia posterior a flebotomías frecuentes en pacientes con eritrocitosis patológicas en la altura, como una nueva afección presente en este grupo de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico longitudinal de tipo prospectivo, efectuado entre enero de 2015 y abril de 2022 que incluyó pacientes con eritrocitosis patológicas, todos vivían en las ciudades de La Paz y El Alto, Bolivia, a 3600 y 4000 metros sobre el nivel del mar, respectivamente. Se incluyeron pacientes con signos de deficiencia de hierro y

persistencia de hiperviscosidad sanguínea durante el tratamiento con flebotomías. La edad media de los pacientes fue de 55 años en los varones y de 69 años en las mujeres.

Tras transcurrir 3 meses de iniciado el procedimiento de flebotomías terapéuticas, en bolsas de transfusión de 450 mL para alcanzar valores normales de Hb < 18 g/dL en varones y < 17 g/dL en mujeres, se realizaron estudios clínicos y de laboratorio para determinar la deficiencia de hierro por ferropenia y el diagnóstico de eritrocitosis microcítica considerando valores de VCM inferiores a 75 fl y de ferritina sérica menores de 15 mg/dL.^{43,44,45}

Se evaluaron registros de los signos vitales tomados antes y después de las flebotomías. Se consideró la existencia de dos o más síntomas como cefalea, disnea, parestesias y acúfeno para valorar la existencia de síntomas de hiperviscosidad sanguínea. Asimismo, para el estudio de laboratorio, se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica depositadas en tubos Vacutainer con EDTA (Becton Dickinson, Francia) que fueron procesadas en un contador hematológico automático (ABX Micros ES60 Horiba, Estados Unidos). Se realizó la dosificación de la ferritina sérica por método de ELISA en menos del 60% de los pacientes. Las características clínicas y de laboratorio de los pacientes estudiados se detallan en el **Cuadro 1A**.

Posteriormente, para el tratamiento de la deficiencia de hierro, un grupo de pacientes recibió hierro sacarato 500 mg vía endovenosa distribuidos en 100 mg cada sesión por 5 días y otros pacientes recibieron hierro polimaltosa 100 mg por vía oral al día durante un mes. Este último grupo rehusó al tratamiento con hierro endovenoso arguyendo limitaciones económicas. La evaluación de la respuesta al tratamiento con hierro se realizó a los 2 meses de iniciada la administración del mismo.

El registro y análisis de datos se realizó a través del programa Microsoft Office Excel, versión 16.23 (190309).

RESULTADOS

Se incluyeron 117 pacientes con eritrocitosis patológicas, distribuidos en 82 varones (eritrocitosis patológica de altura: 23, eritrocitosis secundaria: 59) y 35 mujeres (eritrocitosis patológica de altura: 7, eritrocitosis secundaria: 28). Para el tratamiento de la deficiencia de hierro, 104 pacientes (72 varones, 32 mujeres) recibieron hierro sacarato 500 mg vía endovenosa distribuidos en 100 mg cada sesión por 5 días y los otros 13 pacientes (10 varones y 3 mujeres) recibieron hierro polimaltosa 100 mg por vía oral al día durante un mes.

Flebotomías y deficiencia de hierro

Los pacientes con eritrocitosis patológicas sometidos a flebotomías para alcanzar valores normales de Hb menores de 18 g/dL en varones (número de sangrías 7 ± 4) y menores de 17 g/dL en mujeres (número de sangrías 6 ± 4) se evaluaron para diagnóstico de deficiencia de hierro tres meses después de la primera flebotomía. Se observó un incremento en el número de eritrocitos, las concentraciones de hemoglobina y hematocrito fueron las estimadas; sin embargo, el VCM (varones 72.6 fl y mujeres 72.1 fl) mostró una disminución en relación con los valores normales. **Cuadro 1B**

Asimismo, se corroboraron concentraciones de hierro sérico (varones 35.5 ± 7.0 $\mu\text{g/dL}$ y mujeres 21.5 ± 9.4 $\mu\text{g/dL}$) y ferritina sérica (varones 7.9 ± 4.2 ng/mL y mujeres 6.5 ± 0.2 ng/mL) disminuidas.

Tratamiento con hierro por vía endovenosa

Los pacientes (72 varones y 32 mujeres) que fueron tratados con hierro por vía endovenosa

(sacarato de hierro), 100 mg al día durante 5 días, reflejaron incremento del VCM sin llegar a valores normales. La hemoglobina y el hematocrito se incrementaron sin llegar a valores iniciales preflebotomía, y los síntomas de hiperviscosidad sanguínea remitieron en un 70% en los varones y un 66% en las mujeres. **Cuadro 2**

Tratamiento con hierro por vía oral

En los 10 pacientes varones tratados con hierro por vía oral día (hierro polimaltosa 100 mg) durante un mes, la hemoglobina y el hematocrito se incrementaron, pero sin alcanzar valores preflebotomía iniciales, el VCM mejoró notablemente y los síntomas de hiperviscosidad disminuyeron en un 20%. **Cuadro 3**

El cuadro correspondiente a las pacientes mujeres ($n = 3$) que recibieron hierro por vía oral no fue realizado por no ser representativo estadísticamente; sin embargo, los resultados fueron similares a los de los pacientes varones.

DISCUSIÓN

Los pacientes con eritrocitosis patológicas en la altura sometidos a flebotomías terapéuticas para alcanzar valores normales de hemoglobina pueden mostrar deficiencia de hierro,³⁰ así lo refleja el control realizado a los 3 meses desde la primera flebotomía. Esta deficiencia, similar a la observada en donadores de sangre habituales,^{46,47} depende del número de donaciones o flebotomías, de la frecuencia de las mismas y de la cantidad de reserva de hierro en el organismo.

Este cuadro clínico se manifiesta con la disminución de VCM por debajo de 75 fl. Asimismo, los valores de hemoglobina y hematocrito se encuentran dentro de parámetros normales, pero los síntomas de la hiperviscosidad sanguínea están exacerbados, lo que posiblemente se deba a que los eritrocitos microcíticos producen mayor

Cuadro 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes

A. Características clínicas de los pacientes						
	Varones (n = 82)			Mujeres (n = 35)		
Edad, años	55 ± 10			69 ± 10		
Hemoglobina, g/dL	20.4 ± 2.6			19.8 ± 2.4		
Hematócrito, %	65.5 ± 7.9			62.6 ± 7.2		
Volumen corpuscular medio, fl	82.9 ± 7			83.6 ± 8		
Síntomas de hiperviscosidad sanguínea	82 (100%)			35 (100%)		
Flebotomía (sesiones)	7 ± 4			6 ± 4		
B. Características hematológicas pre y posflebotomía						
	Varones (n = 82)			Mujeres (n = 35)		
	Preflebotomía	Posflebotomía	p	Preflebotomía	Posflebotomía	p
Hemoglobina, g/dL	20.4 ± 2.6	18.3 ± 1.8	0.00	19.8 ± 2.4	17.4 ± 1.6	0.00
Hematócrito, %	65.5 ± 7.9	58.2 ± 6.1	0.00	62.6 ± 7.2	56.9 ± 6.4	0.00
Volumen corpuscular medio, fl	82.9 ± 7	72.6 ± 4.2	0.00	83.6 ± 8	72.1 ± 4.2	0.00

Cuadro 2. Características de pacientes postratamiento con hierro vía endovenosa

	Varones (n = 72)				Mujeres (n = 32)			
	Preflebotomía	Pretratamiento	Postratamiento	p	Preflebotomía	Pretratamiento	Postratamiento	p
Hemoglobina, g/dL	20.4 ± 2.4	18.4 ± 1.9	19.4 ± 1.9	0.00	20.0 ± 2.3	17.4 ± 1.6	18.6 ± 2.3	0.03
Hematócrito, %	65.4 ± 7.2	58.5 ± 6.4	61.2 ± 7	0.01	63.4 ± 7.1	57 ± 6.6	58.9 ± 7.2	0.02
Volumen corpuscular medio, fl	83.5 ± 7.1	73.3 ± 3.7	79 ± 4.8	0.00	84.8 ± 7.4	72.5 ± 4.1	78.1 ± 5.9	0.00
Síntomas de hiperviscosidad sanguínea	72 (100%)	69 (96%)	22 (30%)	-	32 (100%)	32 (100%)	9 (34%)	-

Cuadro 3. Características de pacientes varones postratamiento con hierro vía oral

	Preflebotomía (n = 10)	Pretratamiento (n = 10)	Postratamiento (n = 10)	p
Hemoglobina, g/dL	20.6 ± 3.9	17.4 ± 0.9	19.4 ± 1.8	0.01
Hematócrito, %	61.9 ± 8.7	55.7 ± 3	62.9 ± 8.2	0.00
Volumen corpuscular medio, fl	78.6 ± 3.3	67.3 ± 4.4	77.2 ± 4	0.00
Hiperviscosidad	10 (100%)	10 (100%)	8 (80%)	

viscosidad sanguínea, deformabilidad de los eritrocitos y fragilidad aumentada de la membrana eritrocitaria.^{48,49}

De manera subsecuente, puede evidenciarse que el tratamiento con hierro por vía oral (hierro polimaltosa) provee una mejoría paulatina en la remisión de síntomas de hiperviscosidad e incremento del VCM y, paralelamente, el tratamiento con hierro endovenoso (sacarato de hierro) conlleva una mejoría en menor tiempo expresada tanto en la clínica como en el VCM de los eritrocitos.

De esta manera, se describe una nueva afección denominada eritrocitosis microcítica posflebotomía (EMPF), secundaria a pérdida de hierro por frecuentes flebotomías, que puede tratarse adecuadamente con administración complementaria de hierro. Así también, de manera preventiva debe tenerse en cuenta la reserva de hierro en los pacientes a ser sometidos a flebotomías, además de la administración endovenosa de hierro posterior a cada flebotomía.³⁹ **Cuadro 4**

Cuadro 4. Ficha resumen de la eritrocitosis microcítica posflebotomía

Definición	Disminución de la reserva de hierro corporal posflebotomías en condiciones de eritropoyesis incrementada por eritrocitosis patológica
Causa	Deficiencia de hierro posterior a flebotomías
Epidemiología	Afecta a pacientes con antecedente de flebotomías frecuentes. Afecta a pacientes eritrocíticos con bajas reserva de hierro
Diagnóstico clínico	Síntomas de hiperviscosidad sanguínea exacerbados
Diagnóstico de laboratorio	Número de eritrocitos incrementados VCM disminuido (< 75 fl) Hemoglobina y hematócrito normales o ligeramente incrementados Ferritina sérica < 15 ng/mL
Tratamiento	Hierro parenteral 100 mg IV, 5 sesiones. Hierro por vía oral 100 mg VO por 30 días.
Profilaxis	Antes de las flebotomías, dosificar ferritina sérica y valorar volumen corpuscular medio para identificar pacientes con bajas reservas de hierro. Administrar hierro parenteral 100 mg IV posterior a cada flebotomía

REFERENCIAS

1. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Miguez H, et al. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. *Revista de Hematología* 2016; 17 (1): 8-20.
2. Amaru R, Amaru A, Miguez H, Torres G, Mamani J, Aguilar M, et al. Successful treatment of HU-refractory polycythemia vera with atorvastatin and low dose hydroxyurea. Results from a pilot study in Bolivia. *Blood* 2015. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.5621.5621>.
3. Amaru R, Amaru A, Miguez H, Gina T, Mamani J, Vera O, et al. Bolivian aymara natives with chronic mountain sickness have autonomous bfu-e growth. *Blood* 2015; 126: 5206. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.5206.5206>.
4. Prchal JT. Polycythemia vera and other primary polycythemas. *Curr Opin Hematology* 2005; 12 (2): 112-6. doi: 10.1097/01.moh.0000154029.05396.d2.
5. Shubham K, Anukiruthika T, Dutta S, Kashyap A, Moses JA, Anandharamakrishnan C. Iron deficiency anemia: A comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches. *Trends Food Sci Technol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.02.021>.
6. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004; 117 (3): 285-97. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00343-5.
7. Ricardo A, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Vera O, Velarde J, et al. Eritrocitosis patológica de altura: Caracterización

- biológica, diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica La Paz* 2013; 19 (2): 5-18.
8. Amaru-Lucana R, Vera-Carrasco O. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las eritrocitosis patológicas en la altura. *Revista Médica La Paz* 2016; 22 (2): 70-7.
 9. Van Buren N, Hove A, French T, Gorlin J. Therapeutic phlebotomy for testosterone-induced polycythemia. *Am J Clin Pathol* 2020. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa019>.
 10. Barbui T, Finazzi G, editors. *Therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia is driven by the cardiovascular risk*. Semin Thromb Hemostasis 2007.
 11. Nersesjan V, Zervides KA, Sørensen AL, Kjær L, Skov V, Haselbalch HC. The red blood cell count and the erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of polycythaemia vera. *Eur J Haematol* 2020; 104 (1): 46-54. doi: 10.1111/ejh.13334.
 12. Bialkowski W, Kiss JE, Wright DJ, Cable R, Birch R, D'Andrea P, et al. Estimates of total body iron indicate 19 mg and 38 mg oral iron are equivalent for the mitigation of iron deficiency in individuals experiencing repeated phlebotomy. *Am J Hematol* 2017; 92 (9): 851-7. doi: 10.1002/ajh.24784.
 13. Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, Mast AE, Steele WR, Murphy EL, et al. Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion* 2011; 51 (3): 511-22. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02865.x.
 14. Bessman JD. Microcytic polycythemia. Frequency of nonthalassemic causes. *JAMA* 1977; 238 (22): 2391-2. doi:10.1001/jama.1977.03280230055022.
 15. Cañado RD, Langhi Junior D. Blood donation, blood supply, iron deficiency and anemia: it is time to shift attention back to donor health. *Revi Bras Hematol Hemoter* 2012; 34 (5): 330-1. doi: 10.5581/1516-8484.20120086.
 16. Cañado RD, Chiattonne CS, Alonso FF, Langhi Júnior DM, Alves RdCS. Iron deficiency in blood donors. *Sao Paulo Med J* 2001; 119 (4): 132-4. doi: 10.1590/s1516-31802001000400003.
 17. O'Meara A, Infanti L, Stebler C, Ruesch M, Sigle JP, Stern M, et al. The value of routine ferritin measurement in blood donors. *Transfusion* 2011; 51 (10): 2183-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03148.x.
 18. Aygun B, Mortier NA, Kesler K, Lockhart A, Schultz WH, Cohen AR, et al. Therapeutic phlebotomy is safe in children with sickle cell anaemia and can be effective treatment for transfusional iron overload. *Br J Haematol* 2015; 169 (2): 262-6. doi: 10.1111/bjh.13280.
 19. Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus* 2014; 12 (Suppl 1): s75. doi: 10.2450/2013.0299-12.
 20. Archer NM, Brugnara C. Diagnosis of iron-deficient states. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52 (5): 256-72. doi: 10.3109/10408363.2015.1038744.
 21. Herlax V, Vazquez R, Mate S, Bakás L. Eriptosis, la muerte suicida de eritrocitos: mecanismo y enfermedades asociadas. *Acta Bioquím Clínica Latinoam* 2011; 45 (2): 287-96.
 22. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clinical chemistry*. 2003; 49 (10): 1573-8. doi: 10.1373/49.10.1573.
 23. Birgegård G, Högman C, Killander A, Levander H, Simonsson B, Wide L. Serum ferritin and erythrocyte 2, 3-DPG during quantitated phlebotomy and iron treatment. *Scandinav J Haematol* 1977; 19 (4): 327-33. doi: 10.1111/j.1600-0609.1977.tb01482.x.
 24. Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish M, Wardrop C. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br med J*. 1972; 4 (5834): 206-8. doi: 10.1136/bmj.4.5834.206.
 25. Jacob RA, Sandstead HH, Klevay LM, Johnson L. Utility of serum ferritin as a measure of iron deficiency in normal males undergoing repetitive phlebotomy. 1980; 56 (5): 786-91.
 26. Ryu MS, Duck KA, Philpott CC. Ferritin iron regulators, PCBP1 and NCOA4, respond to cellular iron status in developing red cells. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 69: 75-81. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.09.009.
 27. Ross AC. Impact of chronic and acute inflammation on extra- and intracellular iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2017; 106 (Suppl 6): 1581s-1587s. doi: 10.3945/ajcn.117.155838.
 28. De Villambrosia SG, Núñez J, Mesones BG, Insunza A. Trastornos del metabolismo del hierro y anemia ferropénica. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2012; 11 (20): 1202-11.
 29. Harthoorn-Lasthuizen EJ, Lindemans J, Langenhuijsen MM. Combined use of erythrocyte zinc protoporphyrin and mean corpuscular volume in differentiation of thalassemia from iron deficiency anemia. *Eur J Haematol* 1998; 60 (4): 245-51. doi: 10.1111/j.1600-0609.1998.tb01031.x.
 30. Ginzburg YZ, Feola M, Zimran E, Varkonyi J, Ganz T, Hoffman R. Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia* 2018; 32 (10): 2105-16. doi: 10.1038/s41375-018-0207-9.
 31. Abdelazim IA, Nusair B, Svetlana S, Zhurabekova G. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298 (6): 1231-2. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4943-x>.
 32. Van de Pette J, Guthrie D, Pearson T. Whole blood viscosity in polycythaemia: the effect of iron deficiency at a range of haemoglobin and packed cell volumes. *Br J Haematol* 1986; 63 (2): 369-75. doi: 10.1111/j.1365-2141.1986.tb05562.x.
 33. Barton JC, Bottomley SS. Iron deficiency due to excessive therapeutic phlebotomy in hemochromatosis. *Am J Hematol* 2000; 65 (3): 223-6. doi: 10.1002/1096-8652(200011)65:3<223::aid-ajh8>3.0.co;2-9.
 34. Rigas A, Pedersen O, Magnussen K, Erikstrup C, Ullum H. Iron deficiency among blood donors: experience from the Danish Blood Donor Study and from the Copenhagen ferritin monitoring scheme. *Transfus Med* 2019; 29: 23-7. doi: 10.1111/tme.12477.

35. Romero M, Puente F, Abós M, Gutiérrez M. Incidencia de ferropenia en un colectivo de 922 candidatos altruistas a donantes de sangre. *Sangre* 1989; 34: 126-9.
36. Mantilla-Gutiérrez CY, Cardona-Arias JA. Meta-análisis: prevalencia de deficiencia de hierro en donantes de sangre repetitivos y asociación con sexo, 2001-2011. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2013; 29 (1): 59-72.
37. Karakulak EA, Aksu S, Demiroğlu H, Sayinalp N, Göker H, Haznedaroğlu IC, et al. Unclassifiable non-CML classical myeloproliferative diseases with microcytosis: findings indicating diagnosis of polycythemia vera masked by iron deficiency. *Turk J Med Sci* 2019; 49 (5): 1560-3. doi: 10.3906/sag-1907-67.
38. Bessman JD. Microcytic polycythemia: frequency of nonthalassemic causes. *JAMA* 1977; 238 (22): 2391-2. doi:10.1001/jama.1977.03280230055022.
39. Sondel P, Tripp M, Ganick D, Levy J, Shahidi N. Phlebotomy with iron therapy to correct the microcytic polycythemia of chronic hypoxia. *Pediatrics* 1981; 67 (5): 667-70.
40. Patton W, Cave R, Harris R. A study of changes in red cell volume and haemoglobin concentration during phlebotomy induced iron deficiency and iron repletion using the Technicon H1. *Clin Lab Haematol* 1991; 13 (2): 153-61. doi: 10.1111/j.1365-2257.1991.tb00264.x.
41. Rector WG, Fortuin NJ, Conley CL. Non-hematologic effects of chronic iron deficiency: a study of patients with polycythemia vera treated solely with venesections. *Medicine* 1982; 61 (6): 382-9. doi: 10.1097/00005792-198211000-00004.
42. Sondel PM, Tripp ME, Ganick DJ, Levy JM, Shahidi NT. Phlebotomy with iron therapy to correct the microcytic polycythemia of chronic hypoxia. *Pediatrics* 1981; 67 (5): 667-70.
43. De Villambrosia SG, Mesones BG, Núñez J, Insunza A. Protocolo diagnóstico de las anemias microcíticas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2012; 11 (20): 1242-5.
44. Rojas IM, Oreiro MB, de la Guía AL, Navarro FH. Protocolo diagnóstico de las anemias microcíticas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2008; 10 (20): 1363-5.
45. Joshi SD, Chikkagowdra S, Kumar V. Comparative study of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose versus iron sucrose in treatment of post-partum iron deficiency anemia. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2016; 5 (8): 2566-70.
46. Singh A, Chaudhary R, Pandey HC, Sonker A. Identification of iron status of blood donors by using low hemoglobin density and microcytic anemia factor. *Asian J Transfus Sci* 2018; 12 (1): 46-50. doi: 10.4103/ajts.AJTS_30_17.
47. Bodemann HH, Rieger A, Bross KJ, Schröter-Urban H, Löhr GW. Erythrocyte and plasma ferritin in normal subjects, blood donors and iron deficiency anemia patients. *Blut* 1984; 48 (3): 131-7. doi: 10.1007/BF00320335.
48. Anderson C, Aronson I, Jacobs P. Erythropoiesis: Erythrocyte deformability is reduced and fragility increased by iron deficiency. *Hematology* 2000; 4 (5): 457-60. doi: 10.1080/10245332.1999.11746471.
49. Al-Hashimi LM, Gambling L, McArdle HJ. The effect of iron deficiency on osmotic sensitivity of red blood cells from neonatal rats and their mothers. *J Membr Biol* 2015; 248 (6): 1199-206. doi: 10.1007/s00232-015-9841-6.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i2.7415

Management of Jehovah's Witnesses with acute lymphoblastic leukemia. Twenty years of experience in a reference hospital in Mexico City.

Manejo de Testigos de Jehová con leucemia linfoblástica aguda. Veinte años de experiencia en un hospital de referencia de la Ciudad de México

Christian Ramos-Peñañiel,¹ Carlos Martínez-Murillo,¹ Irma Olarte-Carrillo,² Etta Rozen-Fuller,¹ Victoria Ferrer-Argote,¹ Daniela Pérez-Sámano,¹ Adán Germán Gallardo-Rodríguez,³ Adolfo Martínez-Tovar

Abstract

OBJECTIVE: To describe the treatments used to extend recommendations for the care of Jehovah's Witnesses patients.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study including patients treated from 1999 to 2019 at the General Hospital of Mexico in Mexico City, Jehovah's Witnesses who received a treatment scheme for acute lymphoblastic leukemia without transfusion support.

RESULTS: A total of 11 Jehovah's Witnesses patients, 7 adults (mean age, 41 years) and 4 pediatric patients (mean age, 8 years) were treated. When classifying according to the hemoglobin level, 5/11 patients had hemoglobin levels less than 6 g/dL at diagnosis, 3/11 between 6 to 9 g/L, and 3/11 with levels higher than 10 g/dL. Of the four pediatric patients, all achieved a complete remission; in adults 4/7 achieved a complete remission, and 3/7 had a failure in induction. At the end of the follow up, 6/7 relapsed to bone marrow compared to 2/4 pediatric patients. The different hemoglobin values at diagnosis did not significantly impact survival or the percentage of relapse.

CONCLUSIONS: The treatment of Jehovah's Witnesses patients is possible without transfusion support but with the combination of high doses of sanguineous stimulants to average the prognosis of patients with acute lymphoblastic leukemia.

KEYWORDS: Acute lymphoblastic leukemia; Human erythropoietin.

Resumen

OBJETIVO: Describir los tratamientos prescritos para ampliar las recomendaciones para el cuidado de los pacientes Testigos de Jehová.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo realizado con pacientes atendidos de 1999 a 2019 en el Hospital General de México en la Ciudad de México, se incluyeron Testigos de Jehová que recibieron un esquema de tratamiento contra leucemia linfoblástica aguda sin soporte transfusional.

RESULTADOS: Se trataron 11 pacientes Testigos de Jehová, 7 adultos (edad media, 41 años) y 4 pacientes pediátricos (edad media, 8 años). Al clasificar según la concentración de hemoglobina, 5/11 pacientes tenían concentraciones de hemoglobina menores a 6 g/dL al diagnóstico, 3/11 entre 6 y 9 g/L y 3/11 concentraciones mayores a 10 g/dL. De los cuatro pacientes pediátricos, todos lograron la remisión completa;

¹ Hematology service.

² Molecular Biology Laboratory.

³ Hematology research department. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Mexico City.

Received: February 2022

Accepted: April 2022

Correspondence

Christian Omar Ramos Peñañiel
leukemiachop@hotmail.com

This article must be quoted: Ramos-Peñañiel C, Martínez-Murillo C, Olarte-Carrillo I, Rozen-Fuller E, Ferrer-Argote V, Pérez-Sámano D, Gallardo-Rodríguez AG, Martínez-Tovar A. Management of Jehovah's Witnesses with acute lymphoblastic leukemia. Twenty years of experience in a reference hospital in Mexico City. Hematol Mex 2022; 23 (2): 99-106.

en adultos 4/7 lograron una respuesta completa y 3/7 fallaron en la inducción. Al final del seguimiento, 6/7 recayeron en la médula ósea en comparación con 2/4 pacientes pediátricos. Los diferentes valores de hemoglobina al momento del diagnóstico no afectaron significativamente la supervivencia ni el porcentaje de recaída.

CONCLUSIONES: El tratamiento de los pacientes Testigos de Jehová es posible sin soporte transfusional, pero con la combinación de altas dosis de estimulantes sanguíneos para obtener el pronóstico de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda; eritropoyetina humana.

BACKGROUND

Jehovah's Witnesses (JW) is a Christian movement founded in 1870 in the United States; due to their rejection of the use of blood components, various authors around the world have issued different recommendations for the care of these patients, especially for surgical or obstetric events.¹ Because of this, there have been multiple legal battles for the lack of acceptance of transfusion of whole blood, platelet concentrates, fresh frozen plasma, or some other blood component, arguing individual autonomy for the acceptance of their treatment. This legal situation has been especially increased in pediatric patients and/or in the different vulnerable groups.^{2,3} Despite this autonomy, in cases where life is at risk, the different legal codes require medical personnel to use the blood components.⁴ With the use of different blood stimulants (erythropoietin, granulocyte colony stimulating factors) JW care has been improved, especially with < 7 g/dL hemoglobin levels, where the combination of intravenous iron, erythropoietin, or the administration of oxygen carriers may be an acceptable option.^{5,6}

Transfusion support is an important part in the treatment of cancer patients for they improve oxygen transport capacity and the speed of chemotherapy distribution.⁷ In turn, 10% of cancer

patients show a high risk of bleeding, requiring the administration of frozen fresh plasma or platelet concentrates, especially in those with hepatic failure or associated disseminated intravascular coagulation.⁸ Tenenbaum et al. in Germany described their experience of the care of 14 JW children over a 16-year period, concluding that cancer treatment may be possible with the combination of different strategies such as iron, granulocyte colony stimulating factors, interleukin 11, or erythropoietin.⁹ Recently, Shallis et al. described their experience of caring for JW patients with myeloid neoplasms (myelodysplasia, acute myeloid leukemia); although the patient with myelodysplasia, showed adequate tolerance to treatment with Azacytidine. The cases with secondary myeloid leukemia, such as acute myeloid leukemia, showed a fatal outcome due to complications associated with treatment as well as transfusion needs.¹⁰ The experience of caring for JW with leukemia is mainly based on the experience of very small cases or series. For example, in acute myeloid leukemia, the treatment is individualized combining agents such as asparaginase, vincristine, mitoxantrone, azacytidine or modifications of the 7+3 scheme.¹¹⁻¹⁴ Cullis et al. reported their experience in the care of 5 cases with acute leukemia, two of them with ALL remission induction was based on the combination of vincristine, prednisone, and in

the first case asparaginase was added. The two cases integrated remission (case No. 2 requiring 2 induction cycles) reaching the maintenance stage.¹⁵

In developing countries, the experience of JW treatment is still limited, especially due to the different legal controversies. Mexico is a country with a majority of Catholic beliefs, but it is estimated that there are a total of 13,245 congregations of JW (1 JW per 151 inhabitants).¹⁶

In our country, in the penal code, article 15, fraction V reflects the need to safeguard one's own or another's legal welfare from a real, current, or imminent danger, which forces health personnel to apply the transfusion to preserve life if there is no other therapeutic option.¹⁷

Recently in Northern Mexico, a judge withdrew custody of the parents of a minor with ALL to authorize the transfusion and continue his treatment.¹⁸ Due to the great controversy for their care, there is little experience on how to treat JW patients and most of the recommendations suggest combining drugs commonly used in ALL in order to integrate a complete remission. In our center, we only have the previous experience of the care of three JW cases with an induction scheme based on vincristine, prednisone, bleomycin achieving complete remission in the three.¹⁹

This paper presents the experience of 20 years of treatment of JW patients treated in the Hematology department of the General Hospital of Mexico without transfusion support and under legal advice.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study including patients treated at the Department of Hematology of the General Hospital of Mexico from 1999 to 2019. All

patients had informed consent for treatment and informed consent was provided in the case of pediatric patients. For the treatment of pediatric patients, advice was provided by the legal area of the institution. The diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia was based on the criteria of the World Health Organization.²⁰

Treatment strategy

The patients were basically treated in two periods, the first from 1999 to 2005, when the treatment was individualized according to the experience of the attending physician, and the second period after 2005, in which the patients were treated according to the institutional protocol.²¹ Remission induction was based on vincristine (1.5 mg/m² SC), steroids (prednisone 60 mg/m² SC, continuously for 28 days) and daunorubicin (60 mg/m² SC) was added to the scheme induction according to the hemoglobin level.

After the induction scheme, a 2-year consolidation and maintenance stage were continued based on 6-mercaptopurine (50 mg/m² SC) and weekly intramuscular 50mg Methotrexate. In patients treated between 1999-2005, the consolidation scheme was based on weekly combinations of L-Asparaginase (5000 IU/m² intramuscular SC) with Bleomycin 10 IU/m² SC, weekly, especially in those cases with splenomegaly or persistence of lymphadenopathy.

Central nervous system (CNS) prophylaxis consisted of the application of intrathecal chemotherapy, methotrexate, hydrocortisone, and cytarabine, on days 1, 14, and 28 of the remission induction cycle. Complete remission (CR) was considered when patients presented less than 5% of lymphoid blasts in the bone marrow scan on the day +28 of treatment and absence of peripheral blood blasts. The presence of more than 5% blasts was considered as relapse at any time during treatment.

Support treatment

Supportive treatment included the administration of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) at doses of 50 to 75 IU/kg/day, granulocyte colony stimulating factor (FECG) 150-300µg subcutaneously every 24hrs. In conjunction with the erythropoietin scheme, intravenous iron was calculated according to the Ganzoni formula (total iron dose = [current weight x (current 15-Hb) x 2.4 + iron stores]).²² In cases of persistent anemia with disappearance of the blasts and erythroblastic response in the bone marrow (BM), calcium folinate was added at a dose of 30 mg/day. No transfusions of erythrocyte or platelet concentrates were performed during induction or during consolidation.

Statistical analysis

The statistical SPSS software, version 20.0 was used. For the survival analysis, the Kaplan Meier method was used; the comparison of disease-free survival was performed with the historical record of treatment of ALL using the log rank test. The risk of different levels of hemoglobin on the possibility of death or relapse was estimated using the Odds ratio and Fisher's exact test (p value ≤ 0.05, 95% CI).

Ethical considerations

In all cases, informed consent was documented for the start of treatment; in the case of pediatric patients there was also an informed consent for the child. In turn, in adult patients, legal advice was requested by the institution in order to abide the current regulations of JW care.

RESULTS

In 20 years, a total of 11 JW patients have been tended at the Hematology service of the General Hospital of Mexico (**Table 1**). Most were adult

patients (n = 7). The average age for adult patients was 41 years (range 19 to 68 years); for pediatric patients the median was 8 years (range 2 to 14 years). The average time of onset symptoms were 3 weeks (average 1 to 6 weeks). Clinically, 5/11 showed hepatomegaly at diagnosis, 4/11 splenomegaly and 2/11 lymphadenopathies. None of the cases presented CNS infiltration at the time of diagnosis. The average hemoglobin levels were 7.4 g/dL for adult patients (3.5-10.5 g/dL) and 5.4 g/dL for pediatric patients (4.6-2.2 g/dL). When classifying cases according to the hemoglobin level, 5/11 had hemoglobin levels less than 6 g/dL at diagnosis, 3/11 showed levels between 6 to 9 g/dL, and 3/11 had levels above 10 g/dL. The average leukocyte count at diagnosis was $56.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (range 1.0 to $200 \times 10^3/\mu\text{L}$) and for platelets it was $45.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ (range 18 to $94 \times 10^3/\mu\text{L}$).

When classifying the cases according to the leukocyte count, 45.5% (n=5) had figures higher than $30 \times 10^3/\text{mcl}$. No case showed infiltration to the central nervous system. Only one case showed positivity for the BCRABL1 transcript. According to risk, 8/11 were classified as high risk.

Treatment result

Of the four pediatric patients, all achieved a complete remission, in adults 4/7 achieved a CR and 3/7 had a failure in induction. The average time to integrate this CR was 31 days (time 21-36 days). The main cause of treatment failure was due to both, complications related to febrile neutropenia (n = 2) and hemorrhagic complications (n = 1). During their follow-up, patients were maintained with supportive treatment using erythropoietin to maintain hemoglobin levels higher than 10 g/dL and administration of colony stimulating factor in case of neutrophil values were less than $0.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ at any time during treatment. The treatment of patients treated before 2005 was based on the considerations

Table 1. Main recommendations for the care of Jehovah's Witnesses patients with acute lymphoblastic leukemia**Induction strategy**

Stratify the clinical and molecular risk (BCRABL1, AF4MLL, ETV6RUNX1)
 In the case of hyperleukocytosis, start a 7-day steroid
 Pretreatment scheme and assess the favorable response to steroids (< 1000 blasts on day 0).
 Add erythropoietin 50 to 250 UI/kg daily or 40,000 units weekly
 Combine with filgrastim 150-300 µg BS daily to maintain neutrophil levels above $0.8 \times 10^3/\mu\text{L}$
 Use folic acid daily, cobalamin and intravenous iron according to the Ganzoni formula
 Consider induction therapy using vincristine (1.5 mg/m² IV, days 1, 8, 15) in conjunction with prednisone (60 mg/m² PO for 28 days), in case the hemoglobin level is higher than 6 g/dL add daunorubicin 45 mg/m² BS induction weekly for three doses.

Consolidation and maintenance

In the case of integrating a complete response, continue with any consolidation scheme, central nervous system prophylaxis, and maintenance adding erythropoietin BS twice a week (50 UI/kg) to maintain hemoglobin levels above 10 g/dL.

BS: body surface; IV: intravenous; PO: per os (orally).

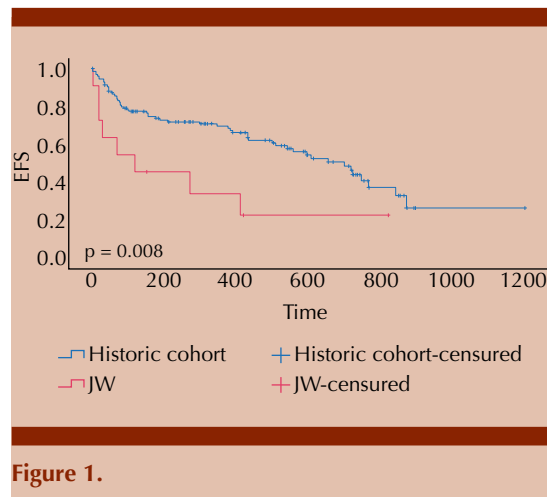
of the attending physician; all cases treated subsequently were based on the adaptation of the institutional scheme. The case summary is described in **Table 2**

Survival and relapses

The median follow-up was 210 days (2 to 820 days). At the end of the follow-up, 6/7 adult patients relapsed to bone marrow unlike pediatric patients, in which 2 of the patients relapsed. There were no cases of relapse to the central nervous system during the follow-up period. When analyzing survival, only 3/7 adult patients remained alive, unlike pediatric patients where the majority (2/4) remained alive. Compared to the historical record of our center, JW patients showed a higher number of relapses (log rank 0.008), which finally compromised survival. The results are summarized in **Figure 1**

Risk factors associated with failure

Different risk factors related to both relapse and survival were analyzed. Together with the value of leukocytes ($30 \times 10^3/\mu\text{L}$), the type of patients (pediatric vs adults), or the different hemoglobin levels (7 g/dL or 5 g/dL) were analyzed. The risk of each study variable is described in **Table 3**

**Figure 1.****DISCUSSION**

Anemia associated with leukemia is directly related to spinal block that generates leukemic cells, but in turn, the use of different types of therapeutic strategies, especially with aggressive regimens, particularly increases hematological toxicity, requiring adequate transfusion support to improve treatment tolerance.^{23,24,25} The prognosis of a patient with pediatric ALL or adult ALL is based on the combination of both biological factors (mutations such as BCRABL1, AF4MLL, leukocytosis, positivity of the minimum residual disease) and of different clinical variables, being

Table 2. Main characteristic of Jehovah’s Witnesses cases

Case	Age	Sex	Hb (g/dL)	Characteristics	Induction strategy	Response
1 (1999)	10	Male	7.2	WBC 165.5 x 10 ³ /μL, 46 XY, B phenotype	Prednisone, vincristine, bleomycin, daunorubicin	Complete response
2 (2001)	6	Male	4.9	WBC 23.2 x 10 ³ /μL, 46 XY, B phenotype	Prednisone, vincristine, bleomycin, asparaginase	Complete response
3 (2002)	14	Male	4.6	WBC 13.63 x 10 ³ /μL, No karyotype, B phenotype	Prednisone, vincristine, bleomycin	Complete response
4 (2002)	2	Female	4.7	WBC 36.27 x 10 ³ /μL, hyperdiploid karyotype, B phenotype	Prednisone, vincristine	Complete response
5 (2000)	19	Female	3.3	WBC 10.4 x 10 ³ /μL, 46 XX, B phenotype	Prednisone, vincristine, bleomycin, asparaginase	Failure
6 (2003)	19	Male	6.4	WBC 54.3 x 10 ³ /μL, 46 XY, B phenotype	Prednisone, vincristine, bleomycin	Complete response
7 (2005)	25	Male	5.7	WBC 200 x 10 ³ /μL, 46 XY, B phenotype	Prednisone, daunorubicin, vincristine	Failure
8 (2007)	41	Female	9.2	WBC 1.3 x 10 ³ /μL, 46 XX, B phenotype	Prednisone, daunorubicin, vincristine	Complete response
9 (2010)	68	Male	9.9	WBC 115.7 x 10 ³ /μL, No karyotype, B phenotype	Prednisone, daunorubicin, vincristine	Failure
10 (2015)	56	Female	7.2	WBC 2.8 x 10 ³ /μL, 46 XX, B phenotype	Prednisone, daunorubicin, vincristine	Complete response
11 (2018)	59	Male	10.5	WBC 1.7 x 10 ³ /μL, BCRABL1 positive, B phenotype	Prednisone, daunorubicin, vincristine	Complete response

WBC: white blood cell count.

the main one age of presentation followed by the time to achieve a first complete remission.²⁶

Despite this, the main prognostic factor in JW patients continues to be hemoglobin levels at diagnosis, for depending on the figure, different drugs such as anthracyclines can be added to the induction scheme. Our series is one of the largest of JW patients who were treated on the basis of different chemotherapy regimens. A little less than half of the patients (45.5%) had figures less than 6g/dl at diagnosis, which forced the delay of subsequent doses of induction chemotherapy. Finally, when obtaining a CR, the consolidation and maintenance treatment scheme was continued without complications. Similar to anemia in cancer patients, supportive therapy was based on

the addition of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in order to support erythropoiesis.

This strategy has been used in various critical situations in JW with favorable results.^{27,28} The dose used in our study was 50 to 250 IU/kg in order to maintain hemoglobin levels close to 10g/dL that allowed the continuation of chemotherapy, but in some cases, doses of this strategy has been used in various critical situations in JW with favorable results. The dose used in our study was 50 to 250 IU/kg in order to maintain hemoglobin levels close to 10 g/dL that allowed the continuation of chemotherapy, but in some cases doses of erythropoietin alfa of 10,000 units can be used every second day, or 40,000 units per week, together with iron, folic acid, and cobalamin.^{29,30} In addi-

Table 3. Risk value of the different study variables

Variables	Relapse			Death		
	OR	Range	p value	OR	Range	p value
Hemoglobin < 5 g/dL	0.500	0.0313-7.9942	0.642	1.500	0.1360-16.5430	0.746
Hemoglobin < 7 g/dL	2.000	0.1251-31.9766	0.642	3.000	0.2547-35.3356	0.386
Leucocyte > 30 x 10 ³ /μL	0.300	0.0183-4.9081	0.398	3.000	0.2547-35.3356	0.386
Platelets < 50 x 10 ³ /μL	0.833	0.0509-13.6336	0.893	4.000	0.2652-60.3277	0.316
Adults versus children	6.000	0.3351-107.4259	0.223	4.000	0.2652-60.3277	0.316

OR: Odds ratio.

We used a χ^2 test for comparing categorical variables between groups; data was expressed in ranges. The risk of different levels of hemoglobin on the possibility of death or relapse was estimated using the Odds ratio and Fisher's exact test (p value ≤ 0.05 .95% CI).

tion to erythropoietin, some cases of JW patients with leukemia have the combination of granulocyte colony stimulating factors (75 μ g SC daily)³¹ or, more recently, the addition of thrombopoietin receptor analogs (romiplostim) but always under the risk of thrombosis genesis, especially in cancer patients.³² In our series, Interleukin 11 was used to improve platelet count in patients treated before 2005. In the past decade, this strategy was popular both for the treatment of spinal cord syndromes and for the prevention of chemotherapy-induced thrombocytopenia,³³ but with the arrival of new thrombopoietin receptor analogues this strategy has been displaced. Finally, and similar to the treatment regimens in both pediatric and adults, both the possibility of relapse and mortality is higher in the latter, but unlike expected it is not associated with different levels of hemoglobin at diagnosis. This suggests that with the use of an intensive support therapy (erythropoietin, granulocyte colony stimulating factor) together with iron, folic acid, and cobalamin it is feasible to maintain an induction scheme in patients with ALL. The recommendations for their attention are summarized in **Table 1**, without forgetting that in cases where life is at imminent risk and there is no therapeutic option, transfusion support must be used. In conclusion, the treatment of JW patients is possible with adequate support with stimulants.

REFERENCES

1. Nushantm-Kumari R. Surgical management in treatment of Jehovah's witness in trauma surgery in Indian subcontinent. *J Emer Trauma Shock* 2014; 7 (3): 215- 221. doi: 10.4103/0974-2700.136868.
2. Malkin M, Lenart J, Walsh CA, Woodfin M, Vadi M. Transfusion ethics in a pediatric Jehovah's Witness trauma patient: Simulation case. *Mededportal* 2016; 12: 10450. doi: 10.15766/mep_2374-8265.10450
3. Chand NK, Subramanya HB, Rap GV. Management of patients who refuse blood transfusion. *Indian J Anesth* 2014; 58 (5): 658-664. doi: 10.4103/0019-5049.144680.
4. Takaschima AK, Sakae TM, Takaschima AL, Takaschima RD, Lima BJ, Benedetti RH. Ethical and legal duty of anesthesiologist regarding Jehovah's Witness patient: care protocol. *Braz J Anesthesiol* 2016; 66 (6): 637-641. doi: 10.1016/j.bjane.2015.03.012.
5. Poslusny JA Jr, Napolitano LM. How do we treat life-threatening anemia in a Jehovah's Witness patient? *Transfusion* 2014; 54 (12): 3026-3034. doi: 10.1111/trf.12888.
6. Mackenzie CF, Moon-Massat PF, Shander A, Javidroozi M, Greenburg AG. When blood is not an option: factors affecting survival after the use of a hemoglobin-based oxygen Carrier in 54 patients with life-threatening anemia. *Anasth Analg* 2010; 110 (3): 685-693. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181cd473b.
7. Federeci AB, Vanelli C, Arrigoni L. Transfusion issues in cancer patients. *Thromb Res* 2012; 129 (S1): S60-65. doi: 10.1016/S0049-3848(12)70018-X.
8. Federeci AB, Intini D, Lattuada A, Vanelli C, Arrigoni L, Sacchi E, Russo U. Supportive transfusion therapy in cancer patients with acquired defects of hemostasis. *Thromb Res* 2014; 133 (S2): S6-S62. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50010-2.

9. Tenenbaum T, Hasan C, Kramm CM, Janßen G, et al. Oncological management of pediatric cancer patients belonging to Jehovah's Witnesses: A two-institutional experience. *Onkologie* 2004; 27: 131-137. DOI:10.1159/000076901.
10. Shallis RM, Xu ML, Curtis SA, Medoff E, Mixon R, Folkers A, Zeidan AM. Conviction in the face of affliction: a case series of Jehovah's Witnesses with myeloid malignancies. *Ann Hematol* 2018; 97 (11): 2245-2248. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3459-6>.
11. Emadi A, Bade NA, Stevenson B, Singh Z. Minimally-myeosuppressive asparaginase-containing Induction regimen for treatment of a Jehovah's Witness with mutant IDH1/NOM1/NRAS acute myeloid leukemia. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016; 9 (1): E12.
12. Yamamoto Y, Kawashima A, Kashiwagi E, Ogata K. A Jehovah's witness with acute myeloid leukemia successfully treated with an epigenetic drug, azacitidine: A clue for development of anti-AML therapy requiring minimum blood transfusions. *Case Rep Hematol* 2014; 2014: 141260.
13. Wilop S, Osieka R. Antineoplastic chemotherapy in Jehovah's Witness patients with acute myeloogenous leukemia refusing blood products- a matched pair analysis. *Hematology* 2018; 23 (6): 324-329.
14. Dalal S, Boddapati M, Lowery MN, Veillon DM, Glass J, Munker R. Treatment of acute myeloid leukemia in a Jehovah's Witness. *Ann Hematol* 2006; 85 (6): 407-408.
15. Cullis JO, Duncombe AS, Dudley JM, Lumley HS, Apperley JF, Smith AG. Acute leukaemia in Jehovah's Witnesses. *Br J Haematol* 1998; 100 (4): 664-668.
16. Tomado de <https://www.jw.org/es/testigos-de-jehov%C3%A1/por-todo-el-mundo/MX/>.
17. Ramírez-Salazar C, Jiménez-Corona ME, Rivera-Cisneros AE. Aspectos jurídicos en casos de transfusión sanguínea en Testigos de Jehová. *Gac Med Méx* 2003; 139 (4): 423-425.
18. Tomado de <https://www.elsoldemexico.com.mx/república/sociedad/corte-y-testigos-de-jehova-se-enfrentan-por-salud-de-nina-con-cancer-en-chihuahua-1918806.html>.
19. Ferrer V, Glender W, Collazo J. Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica con poliquimioterapia sin hemoderivados en niños Testigos de Jehová. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009; 72 (1): 16-19.
20. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee-Harris N, Stein H, Siebert R, Advani R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127 (20): 2375-2390.
21. Ramos C, Rozen E, León M, Martínez A, Olarte I, Castellanos H, Montañó E, et al. Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in two cohorts of Mexican patients. *Rev Med Chil* 2011; 139 (9): 1135-1142.
22. Koch TA, Myers J, Goodnough LT. Intravenous iron therapy in patients with iron deficiency anemia: Dosing considerations. *Anemia* 2015; 2015: 763576.
23. Steele M, Narendran A. Mechanism of defective erythropoiesis and anemia in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Ann Hematol* 2012; 91 (10): 1513-1518.
24. Teuffel O, Stanulla M, Cario G, Ludwig WD, Rottgers S, Schaffer BW, Zimmermann M, Schrappe M, Niggli FK. Anemia and survival in childhood acute lymphoblastic Leukemia. *Haematologica* 2008; 93 (11): 1652-1657.
25. Cannas G, Thomas X. Supportive care in patients with acute leukaemia: historical perspectives. *Blood Transfus* 2015; 13 (2): 205-220.
26. Terwilliger T, M Abdul-Hay. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017; 7 (6): e577.
27. Agapidou A, Vakalopoulou S, Papadopoulou T, Chadjiaggelidou C, Garypidou V. Successful treatment of severe anemia using erythropoietin in a Jehovah Witness with non-Hodgkin lymphoma. *Hematol Rep* 2014; 6 (4): 5600.
28. Ball AM, Winstead PS. Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill Jehova's Witnesses. *Pharmatotherapy* 2008; 28 (11): 1383-1390.
29. Beliaev AM. High-risk anaemic Jehovah's Witness patients should be managed in the intensive care unit. *Blood Transfus* 2013; 11 (3): 330-332.
30. Lorentzen K, Kjaer B, Jørgensen J. Supportive treatment of severe anaemia in a Jehovah's Witness with severe trauma. *Blood Transfus* 2013; 11 (3): 452-3.
31. Yamamoto Y, Kawashima A, Kashiwagi E, Ogata K. A Jehovah's witness with acute myeloid leukemia successfully treated with an epigenetic drug, azacitidine: A clue for development of anti-AML therapy requiring minimum blood transfusions. *Case Rep Hematol* 2014; 2014: 141260.
32. Miao J, Leblebjian H, Scullion B, Parnes A. A single center experience with romiplostim for the management of chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2018; 93 (4): E86-E88.
33. Bhatia M, Dacencourt V, Cairo MS. The role of interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors, lymphoma, acute myeloid leukemia and bone marrow failure syndromes. *Leuk Lymphoma* 2007; 48 (1): 9-15.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i2.5542

Azathioprine-induced myelosuppression in Sjogren's syndrome.

Mielosupresión inducida por azatioprina en síndrome de Sjögren

Juan José Gómez-Piña,¹ Jonathan Trujillo-Alonso,¹ Alba Edna Morales-Hernández²

Abstract

BACKGROUND: Sjogren's syndrome is an autoimmune disease, which affects exocrine glands, presenting oral and ocular dryness, moreover, it's considered a rheumatic disease, manifesting pain and swelling in joints. This disease is commonly treated with artificial tears, but can be prescribed some drugs, such as muscarinic agonists, ophthalmic cyclosporine, hydroxychloroquine, azathioprine, and methotrexate (arthralgias and cutaneous manifestations). Azathioprine is associated with several adverse events; myelosuppression, hepatotoxicity and tremors are the most harmful clinical outcomes. These adverse events depend on the duration of treatment, but some genetic conditions lead a faster develop of these events. The measure of thiopurine methyltransferase (TPMT) activity is recommended by Food and Drug Administration (FDA) in patients with azathioprine treatment, although it is poorly accessible in most hospitals.

CLINICAL CASE: A 53-year-old female patient with azathioprine-induced myelosuppression after being treated a short period due to Sjogren's syndrome. This is a common drug prescribed in several rheumatology diseases, and these clinical outcomes need to be taken into consideration.

CONCLUSIONS: Nowadays Sjogren's disease is treated with some different drugs including azathioprine, although cytopenia or myelosuppression are the main severe adverse effects, literature reported a 15.2% of hepatotoxicity, and 9.1% of myelosuppression, of which 17.3% reported pancytopenia.

KEYWORDS: Azathioprine; Pancytopenia; Sjogren's syndrome; Autoimmune disease.

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria que afecta las glándulas exocrinas, causa sequedad oral y ocular, además, se considera una enfermedad reumática, manifestándose dolor e inflamación en las articulaciones. Esta enfermedad se trata comúnmente con lágrimas artificiales, pero pueden prescribirse algunos fármacos, como agonistas muscarínicos, ciclosporina oftálmica, hidroxiquina, azatioprina y metotrexato (artralgias y manifestaciones cutáneas). La azatioprina se asocia con varios eventos adversos; la mielosupresión, la hepatotoxicidad y los temblores son los resultados clínicos más dañinos. Estos eventos adversos dependen de la duración del tratamiento, pero algunas afecciones genéticas conducen a una aparición más rápida de estos eventos. La medición de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) está recomendada por la FDA en pacientes en tratamiento con azatioprina, aunque es poco accesible en la mayor parte de los hospitales.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 53 años de edad con mielosupresión inducida por azatioprina luego de ser tratada por un corto periodo por síndrome de Sjögren. Éste es un fármaco comúnmente prescrito en varias enfermedades reumatológicas y estos resultados clínicos deben tenerse en cuenta.

¹ Internal Medicine Department, Specialty Hospital Dr. Antonio Fraga Muret, La Raza National Medical Center, Mexican Social Security Institute, CDMX, Mexico.

² Hematology Department, General Zone Hospital 27 Tlatelolco Alfredo Badallo, Mexican Social Security Institute, CDMX, Mexico.

Received: January 2022

Accepted: March 2022

Correspondence

Juan José Gómez Piña
drjgomez@gmail.com

This article must be quoted: Gómez-Piña JJ, Trujillo-Alonso J, Morales-Hernández AE. Azathioprine-induced myelosuppression in Sjogren's syndrome. Hematol Mex 2022; 23 (2): 107-110.

CONCLUSIONES: En la actualidad la enfermedad de Sjögren se trata con diferentes fármacos, entre ellos la azatioprina, aunque la citopenia o la mielosupresión son los principales efectos adversos graves, la bibliografía reporta un 15.2% de hepatotoxicidad y un 9.1% de mielosupresión, de los cuales un 17.3% reporta pancitopenia.

PALABRAS CLAVE: Azatioprina; pancitopenia; síndrome de Sjögren; enfermedad autoinmunitaria.

INTRODUCTION

The clinical outcomes of azathioprine are associated with several adverse events as myelosuppression, hepatotoxicity, and tremors; but these clinical features are dose dependent, being fever, rash, nausea, and pancreatitis dose-independent manifestations.¹

Some of these clinical manifestations depends on the durations these adverse effects dependent on the duration of treatment, genetic polymorphism, and mainly the thiopurine methyltransferase (TPMT) activity. A high quantity of 6-thioguanine nucleotide, a metabolite of azathioprine, is related to myelotoxicity.²

Some cytopenia are seen as leucopenia, thrombocytopenia or even pancytopenia, but these two lasts are uncommon. These hematological findings are seen in rheumatology ills treatments as lupus nephritis, myasthenia gravis, inflammatory bowel disease, dyshidrotic eczema, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, and even through organ transplant therapy.³

Even some different reports have studied the timing until myelosuppression, a time hasn't yet been accorded, but it was suggested that timing of bone marrow toxicity can be as soon as 2 weeks and delayed up to 11 years, with a median time of onset of 9 months.²

According to some reports, it was reported a 15.2% of hepatotoxicity, and 9.1% of myelosuppression, of which 17.3% reported pancytopenia.¹

High azathioprine levels and low TPMT activity are the main features required to induce pancytopenia. These could be explained because TPMT converts the azathioprine derivative 6-MP to inactive metabolites; because of the lower TPMT activity, 6-MP use an alternate metabolism way, buildup of 6-thioguanine nucleotides, which incorporation into DNA and RNA leads to cytotoxicity and myelosuppression. Some genetical conditions as polymorphisms of TPMT decrease its activity, although pancytopenia is a rare complication, homozygous and heterozygous variant TPMT alleles (TPMT*2, TPMT*3A and TPMT*3C) predispose individuals to greater azathioprine toxicity.⁴

The xanthine dehydrogenase/oxidase is a NAD dependent molybdenum containing hydroxylase which catalyzes the purine degradation, catalyzing the oxidation of 6-mercaptopurine to 6-thioxanthine and 6-thiouric acid.⁵

A low TPMT activity is associated with high quantity of 6-thioguanine nucleotide, increasing myelosuppressive effect, and several clinical outcomes, being a recommendation of Food and Drug Administration (FDA) a genetic

testing for TPMT before starting azathioprine treatment.⁶

CLINICAL CASE

A 53-year-old female patient with history of subclinical hypothyroidism treated with levothyroxine 25 µg, L5-S1 radiculopathy and osteopenia untreated; Sjogren disease diagnosed with lip biopsy 11 years ago, treated with chloroquine and methotrexate from 2018-2020, stopped due to high blood transaminases, replaced with azathioprine 3 months previous to hospitalization.

She was admitted due to upper respiratory tract infection and pancytopenia, without Sjogren's activity (ESSDAI: 0). First days she presented febrile syndrome, treated as a nosocomial infection indicating Meropenem with poor clinical improvement, the fever subsided, adding diarrhea and abdominal pain treated with metronidazole for 3 days; thyroid test, viral panel test, Coombs test, C4, C3, urine analysis, urine culture, blood culture, and abdominal ultrasound were normal, without abnormalities. Hematology department practiced bone marrow examination where hypocellularity was evidenced (**Figure 1**). She was

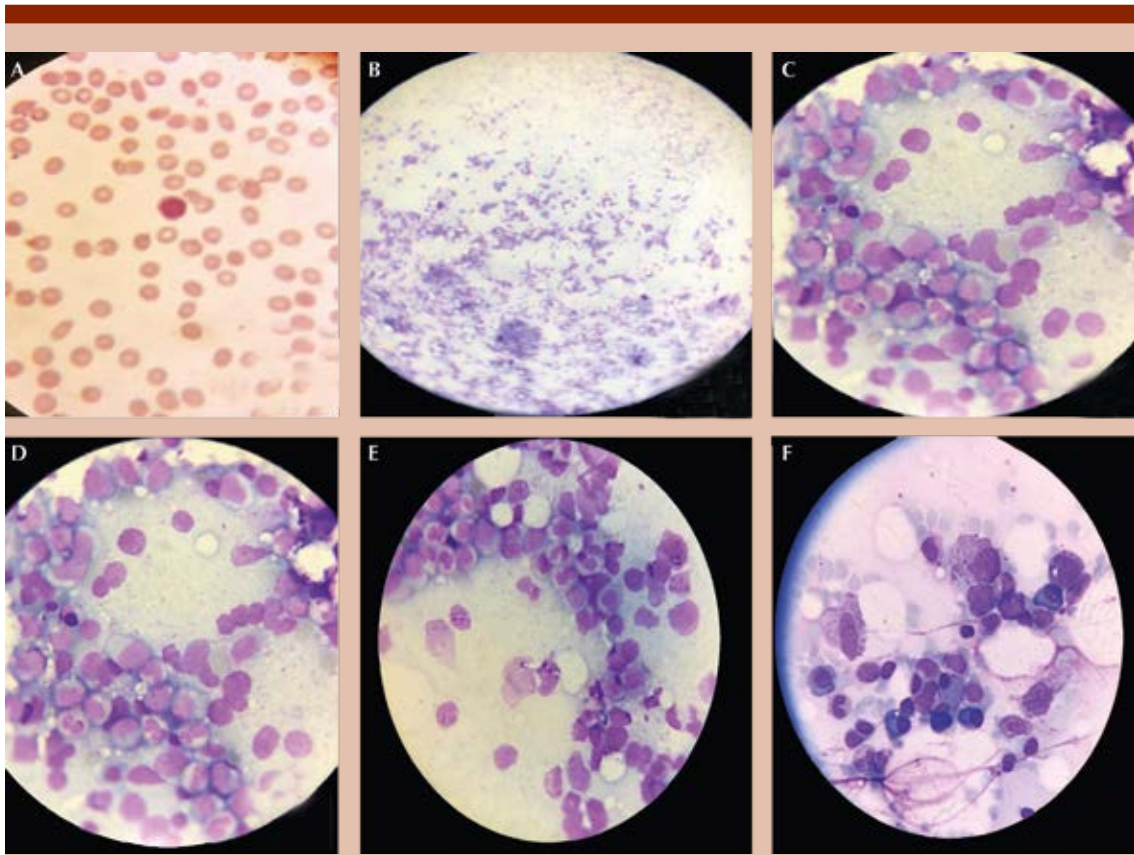


Figure 1. A. Peripheral blood smear, the red cells are microcytic, hypochromic, and a small lymphocyte is shown. B. Bone marrow examination, 10x, decreased cellularity and megakaryoblasts present. C-E. Bone marrow 100x, with Wright's stain, loss of erythroid myeloid relationship is observed, dysplastic young granules, as well as some adults, decreased normoblasts, no blasts are observed. F. Some non-clonal plasma cells of reactive origin are observed.

treated for severe neutropenia with filgrastim and methylprednisolone, dexamethasone 6mg regimen; once platelets were normal, prophylactic enoxaparin was started. Patient remained hospitalized until she recovered from pancytopenia, being discharged with steroid treatment, and sent to third level rheumatology service.

DISCUSSION

Nowadays Sjogren's disease is treated with some different drugs including azathioprine, although cytopenia or myelosuppression are the main severe adverse effects, literature reported a 15.2% of hepatotoxicity, and 9.1% of myelosuppression, of which 17.3% reported pancytopenia,¹ delaying up to 11 years, with a median time of onset of 9 months;² however, our patient developed these adverse events in a short lapse of time, remarking that any other myelosuppressive treatment was taken. The higher azathioprine doses and low TPMT activity levels are the two main features needed to produce myelosuppression the buildup of 6-thioguanine nucleotides and its incorporation into DNA and RNA leads to cytotoxicity and myelosuppression,⁴ reason why the FDA recommends the TPMT genotype or phenotype testing in all patients before initiating treatment with azathioprine.⁶ A key step in the treatment

of these events, is the replace of azathioprine to another non suppressive drug, to raise blood cells, or even the use of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) to avoid cytopenia complications.

REFERENCES

1. Jack K, Koopman W, Hulley D, Nicolle MW. A review of azathioprine-associated hepatotoxicity and myelosuppression in myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2016; 18 (1): 12-20. doi: 10.1097/CND.000000000000133.
2. Hung CM, Chen YF, Ko WC, Tsai TF, Chu CY. Azathioprine-induced severe bone marrow toxicity. *Dermatologica Sinica* 2009; 27: 44-51.
3. Pruijt JF, Haanen JB, Hollander AA, Den Ottolander GJ. Azathioprine-induced pure red-cell aplasia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1371-1373. <https://doi.org/10.1093/ndt/11.7.1371>.
4. Boonsrirat U, Angsuthum S, Vannaprasaht S, Kongpunvijit J, et al. Azathioprine-induced fatal myelosuppression in systemic lupus erythematosus patient carrying TPMT*3C polymorphism. *Lupus* 2008; 17: 132-4. doi: 10.1177/0961203307085255.
5. Choughule KV, Barnaba C, Joswig-Jones CA, Jones JP. In vitro oxidative metabolism of 6-mercaptopurine in human liver: insights into the role of the molybdoflavoenzymes aldehyde oxidase, xanthine oxidase, and xanthine dehydrogenase. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 1334-1340. doi: 10.1124/dmd.114.058107.
6. Torkamani A. Azathioprine metabolism and thiopurine methyltransferase (TPMT) deficiency [Internet]. *Medscape*; updated October 15, 2015; accessed Jan 18, 2021]. <https://emedicine.medscape.com/article/1829596-overview#a2>.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i2.7883

HBOC-201 como alternativa a las transfusiones sanguíneas en un paciente fenotipo Bombay Rh-

HBOC-201 as alternative to blood transfusions in a patient with Rh- Bombay phenotype.

Paula Novo-González,¹ Miriam Rodríguez-Fernández,¹ Sandra García-Lázaro,² Francisco José Hidalgo-Correas,¹ Margarita Berberana-Fernández de Murias²

Resumen

ANTECEDENTES: El fenotipo Bombay es uno de los grupos sanguíneos más inusuales del sistema ABO. Estos individuos se caracterizan por tener anticuerpos frente a todos los grupos sanguíneos, de forma que solo pueden recibir transfusiones de sí mismos o de otros pacientes de su mismo fenotipo.

CASO CLÍNICO: Paciente con fenotipo Bombay que, además, era Rh-, lo que dificultaba todavía más la obtención de sangre compatible. El paciente manifestó anemia grave que condujo al consumo de todas las bolsas de sangre compatible disponibles. Como consecuencia de la baja incidencia de fenotipo Bombay Rh- en Europa, se solicitaron bolsas de transfusión compatibles a Australia y a Canadá. Los problemas burocráticos hicieron que estas bolsas se demorasen demasiado mientras el paciente seguía empeorando. Ante la gravedad y singularidad de la situación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios autorizó, a través de un programa de medicamentos en situaciones especiales, la adquisición de HBOC-201 (Hemopure®), un transportador de oxígeno basado en hemoglobina libre de células sanguíneas, derivado de sangre bovina. El HBOC-201 consiguió mantener las cifras de hemoglobina y prolongar la vida del paciente hasta que llegaron las bolsas de sangre compatible. A pesar de esto, el paciente evolucionó tópidamente, produciéndose una importante trombosis de los miembros superiores distales y finalmente, el éxitus.

CONCLUSIONES: El hecho de ser Bombay Rh negativo con alo-antiD dificulta su obtención a nivel mundial. Esta circunstancia origina el retraso en su administración, por lo que es preciso el planteamiento de otras alternativas.

PALABRAS CLAVE: Fenotipo; HBOC-201; Hemopure®; hemoglobina.

Abstract

BACKGROUND: The Bombay phenotype is one of the most unusual blood groups in the ABO system. These individuals are characterized by antibodies against all blood groups, so they can only receive transfusions from themselves or from other patients of the same phenotype.

CLINICAL CASE: A patient with a Bombay phenotype who was also Rh-, which made it even more difficult to obtain compatible blood. The patient developed severe anemia leading to the consumption of all available compatible blood bags. As a consequence of the low incidence of Bombay Rh- phenotype in Europe, compatible blood bags were requested from Australia and Canada. Bureaucratic problems caused these bags to take too long while the patient continued to get worse. In view of this severe and unique situation, the Spanish Agency for Medicine and Health Products authorized, through a program for medicines in special conditions, the acquisition of HBOC-201 (Hemopure®), an oxygen carrier based on blood cell-free

¹ Farmacéutico.

² Hematóloga.

Hospital Universitario Severo Ochoa, España.

Recibido: junio 2022

Aceptado: agosto 2022

Correspondencia

Paula Novo González

paula.novo@salud.madrid.org

Este artículo debe citarse como: Novo-González P, Rodríguez-Fernández M, García-Lázaro S, Hidalgo-Correas FJ, Berberana-Fernández de Murias M. HBOC-201 como alternativa a las transfusiones sanguíneas en un paciente fenotipo Bombay Rh-. Hematol Mex 2022; 23 (2): 111-119.

hemoglobin derived from bovine blood. HBOC-201 succeeded in maintaining hemoglobin levels and prolonging the patient's life until bags of compatible blood arrived. Nevertheless, the patient evolved torpidly, with significant thrombosis of the distal upper limbs and its exitus.

CONCLUSIONS: Being Bombay Rh negative with allo-antiD makes it difficult to obtain worldwide. This circumstance originates the delay in its administration, for which it is necessary to propose other alternatives.

KEYWORDS: Phenotype; HBOC-201; Hemopure®; Hemoglobin.

ANTECEDENTES

El fenotipo Bombay es uno de los grupos sanguíneos más inusuales del sistema ABO. Estos grupos se caracterizan en función de los antígenos presentes en la superficie de los glóbulos rojos y todos ellos derivan de un precursor común, el antígeno H.

A diferencia de los grupos sanguíneos habituales (A, B, AB y O), el fenotipo Bombay se caracteriza por la ausencia de antígeno H, lo que determina la presencia sérica de anticuerpos anti-H. Esto supone una limitación en las transfusiones de sangre, ya que solo pueden recibirlas de otros pacientes con fenotipo Bombay o de sí mismos (autotransfusiones).^{1,2}

Por otra parte, el sistema Rhesus (Rh) también muestra una importante relevancia en la determinación de los grupos sanguíneos. A diferencia del sistema ABO, los anticuerpos no están preformados, sino que se requiere una exposición previa al antígeno D en personas Rh- para la producción de los mismos.^{1,2} Esta exposición conduce a un proceso de aloinmunización.

La incidencia del fenotipo Bombay es mínima, limitándose casi exclusivamente al sudeste

asiático (incidencia de 1:10,000). En caucásicos es todavía más singular, con incidencia de 1:1,000,000 y prevalencia de 1:250,000.^{3,4,5}

Una alternativa a las transfusiones sanguíneas, cuando se produce un descenso importante en las concentraciones de hemoglobina y se requiere una correcta oxigenación de los tejidos son los transportadores de oxígeno basados en hemoglobina. Estos transportadores consisten en formas libres de hemoglobina purificada a partir de sangre humana o bovina y estabilizada a través de diferentes polímeros.^{6,7}

A pesar de la novedad, solo está comercializado en ciertos países que no forman parte de la Unión Europea para el tratamiento de pacientes quirúrgicos adultos con anemia aguda.^{7,8} La FDA descartó su comercialización debido a problemas de seguridad manifestados durante los ensayos clínicos; no obstante, está disponible a través del Programa de Acceso Expandido de la FDA para uso compasivo en casos graves, como anemia potencialmente mortal.^{6,9-12} En el caso de España, estaría disponible a través de medicamentos en situaciones especiales, previa aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Describimos el caso de un paciente con fenotipo Bombay Rh- que padeció anemia secundaria grave por rectorragia, con agotamiento de las reservas de autotransfusión y que, ante la falta de disponibilidad inmediata de sangre compatible, se planteó la administración de sangre bovina artificial (Hemopure®).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 68 años con fenotipo Bombay Rh- que acudió al hospital, derivado de residencia, por padecer una infección crónica de la prótesis de cadera previo tratamiento con ciprofloxacino oral durante 3 días.

Tenía antecedentes de fibrilación auricular paroxística en tratamiento con anticoagulante oral, insuficiencia aórtica, insuficiencia tricuspídea y resección transuretral por carcinoma papilar urotelial. El paciente había sido intervenido en múltiples ocasiones, entre ellas de la cadera derecha, precisando bolsas de sangre de autotransfusión.

En junio de 2020 fue intervenido y en el posoperatorio manifestó un hematoma voluminoso, con anemia secundaria de hasta 5.7 g/dL y pseudoaneurisma de la arteria glútea superior, con sobreinfección por *Proteus mirabilis* y *C. perfringens* que requirió tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam, clindamicina intravenosa y lavados.

Durante este ingreso se produjo el agotamiento de las bolsas de autotransfusión y ante la ausencia de sangre Bombay Rh- en el Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid (CTCM) se decidió la administración de 3 bolsas Rh+, previa medicación con inmunoglobulinas y corticosteroides. Además, se inició tratamiento con levofloxacino 500 mg vía IV/12 horas durante 15 días (según antibiogramas previos), pero al no mejorar se valoró el retiro de la prótesis total de cadera.

La recuperación temporal del paciente permitió la extracción de 5 bolsas de autotransfusión adicionales con posterior cultivo microbiológico, que fueron congeladas en el CTCM para cubrir los requerimientos de futuras ocasiones.

A los tres meses del primer contacto con sangre Bombay Rh+, el paciente desarrolló aloanticuerpo de tipo anti-D.

En febrero de 2021 se realizó cirugía con extracción de la prótesis total de cadera y se le implantó un espaciador cementado. Según los resultados de cultivos extraídos durante la intervención, se prescribió meropenem 2 g vía IV cada 8 horas durante 6 semanas. A los 19 días de la intervención, el paciente mostró rectorragia grave, con disminución de las concentraciones de hemoglobina de forma drástica y de las bolsas de autotransfusión.

La situación de sangrado masivo condujo al agotamiento de las reservas autólogas de sangre y, debido a la situación de emergencia vital, se administraron 3 CH Bombay Rh+, previa administración de inmunoglobulinas y corticosteroides. Ante la dificultad de localización del punto de sangrado, y a pesar de las diferentes técnicas radiológicas utilizadas, se decidió abordar la estabilización de la volemia y la realización de embolización por radiología intervencionista. Sin embargo, ante la imposibilidad de realizar la intervención por las concentraciones bajas de hemoglobina (**Figura 1**), se optó por mantener tratamiento hemostático y medidas de confort.

Como consecuencia de la baja incidencia de fenotipo Bombay Rh- en Europa, el CTCM solicitó bolsas de transfusión compatibles a Australia y a Canadá. Éstas se demoraron por problemas en las aduanas de Londres (problemas burocráticos, Brexit, entre otros), lo que obligó a desviar el transporte de las mismas por París, lo que

demoró todavía más su llegada y, por tanto, su administración.

Ante estas circunstancias se valoró el tratamiento con Hemopure®, iniciándose los trámites de importación con la AEMPS, que lo autorizó, en situación de urgencia, como medicamento en investigación.

Durante un periodo de 8 días, el paciente recibió 11 bolsas de 250 mL de Hemopure®, consiguiendo mantener las cifras de hemoglobina por encima de 4 g/dL (**Figura 1**). Para favorecer la eritropoyesis, recibió aportes de vitamina B₁₂, ácido fólico y eritropoyetina. Como efectos secundarios se objetivó taquicardia y tendencia a la hipertensión debido a la vasoconstricción que puede producir.

El paciente evolucionó neurológicamente con episodios puntuales de desorientación y agita-

ción que precisaron sedación con clorazepato dipotásico y haloperidol. Aun así, comenzó a sufrir deterioro oximétrico y parada respiratoria que requirió intubación orotraqueal con oxigenación y tratamiento antibiótico, ante cuadro de neumonía nosocomial grave.

Debido a la evolución tórpida, con inestabilidad hemodinámica, el paciente requirió soporte vasoactivo con noradrenalina, varios intentos de cardioversión química y eléctrica y persistencia de la insuficiencia respiratoria aguda (y del infiltrado pulmonar) que no desapareció a pesar del tratamiento antibiótico.

Durante esta situación se recibió sangre compatible (procedente de Canadá) que, una vez administrada, consiguió remontar las concentraciones de hemoglobina a 8 g/dL, sin resolución satisfactoria de la situación clínica. Posteriormente se diagnosticó una trombosis distal en los

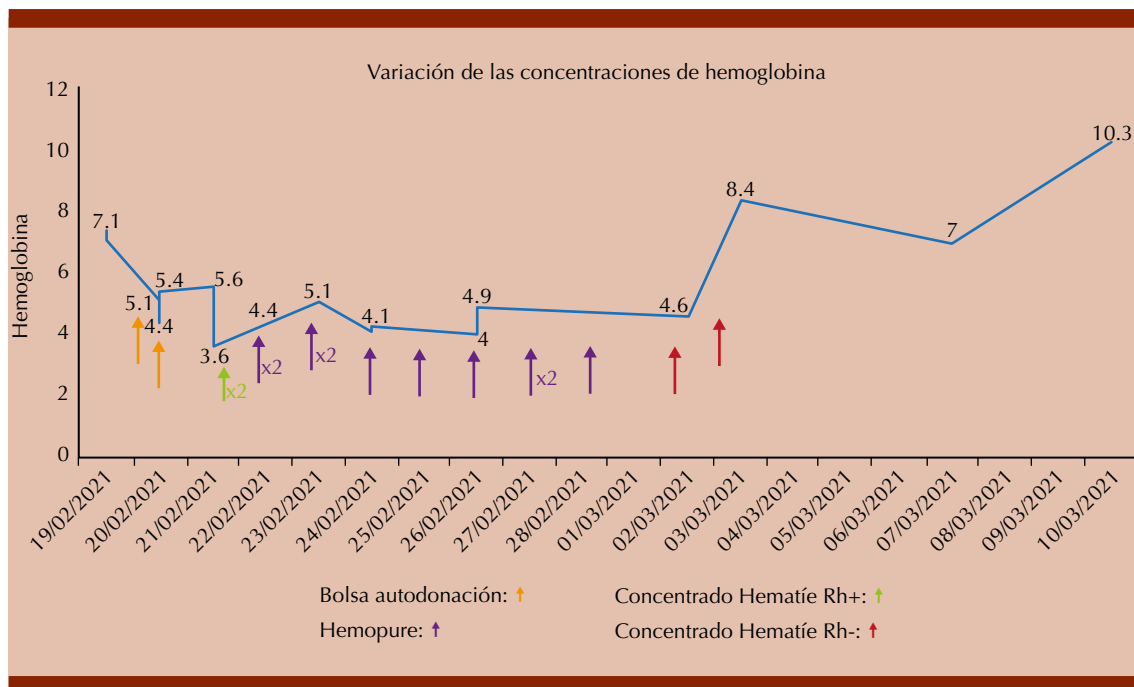


Figura 1. Concentración de hemoglobina y transfusiones efectuadas durante el tratamiento con HBOC.

miembros superiores, probablemente de origen multifactorial, con aparición progresiva de isquemia digital en la mano izquierda y de forma bilateral en los miembros superiores (**Figura 2**). A esto se le unió la disminución progresiva de la diuresis sin respuesta a furosemida, quedando en anuria. Por último, el paciente falleció por choque séptico con disfunción multiorgánica.

DISCUSIÓN

En la actualidad se ha reportado la existencia de hasta 30 sistemas de grupos sanguíneos diferentes, pero el ABO, descubierto por Karl Landsteiner en 1901, sigue siendo el sistema de grupos sanguíneos más importante de la medicina transfusional.^{5,13}



Figura 2. Trombosis distal en el miembro superior.

El sistema ABO está constituido por genes que determinan la existencia en la superficie de los glóbulos rojos de antígenos eritrocitarios de naturaleza glicoproteica y que se diferencian entre ellos en un único residuo glucídico. Todos ellos tienen un precursor común, el antígeno H, que se forma a partir de la acción de una enzima transferasa (codificada por el gen H localizado en el cromosoma 19). La existencia de los diferentes antígenos eritrocitarios determina la compatibilidad en las transfusiones sanguíneas.^{1,2}

Por su parte, el gen ABO, localizado en el cromosoma 9, tiene 3 alelos posibles (A, B, O), cada uno de los cuales codifica para una enzima glicosiltransferasa diferente que transfiere un resto glucídico al antígeno H. Así, se forma el antígeno A si se transfiere un residuo de N-acetilgalactosamina, el antígeno B si se transfiere un residuo de galactosa y el antígeno AB si se transfieren ambos. Cuando la transferasa codificada carece de actividad, no hay transferencia glucídica, por lo que el antígeno O es idéntico al antígeno H.^{1,5}

El gen H muestra dos alelos, alelo H dominante y funcional y alelo h recesivo y no funcional. Cuando ambos alelos son recesivos (h/h) no se genera el precursor del antígeno H, dando lugar al conocido fenotipo Bombay. En esta situación, los eritrocitos no muestran ningún antígeno de superficie, ni tampoco el antígeno H, por lo que van a presentar anticuerpos frente a éste.^{1,4} Esta singularidad conlleva que pueda desencadenarse una reacción hemolítica potencialmente mortal si el paciente no recibe transfusiones de su propia sangre o de otros fenotipos Bombay, lo que supone una dificultad en las transfusiones.⁵ Estos individuos son clasificados erróneamente en algunas ocasiones como grupo sanguíneo O, ya que muestran un comportamiento similar.^{3,4} Para facilitar la búsqueda de donantes compatibles, especialmente en los casos más particulares, se ha desarrollado una base de datos llamada *Canadian Blood Services* (CBS).⁵

Ante las complicaciones que suponen las transfusiones de sangre en pacientes con fenotipo Bombay, tanto por la compatibilidad como por la disponibilidad, en muchos casos inmediatos se han considerado alternativas los sustitutos sanguíneos (o terapias de oxígeno), que carecen de los componentes celulares y los factores de coagulación de la sangre.

Existen dos categorías, los perfluorocarbonados y los transportadores de oxígeno basados en hemoglobina (TOHb). A su vez, los TOHb pueden ser de origen humano o bovino, en forma de tetrámeros de hemoglobina estabilizados mediante enlaces intramoleculares (como la diaspirina) o polimerizadas, formando enlaces intermoleculares con sustancias como el glutaraldehído. La hemoglobina también puede conjugarse con otras macromoléculas o encapsularse en liposomas.⁶ Las hemoglobinas recombinantes o transgénicas y los híbridos albúmina-hemoglobina son otro tipo de TOHb.^{7,9,11}

Inicialmente se investigó la obtención de soluciones de hemoglobina libre a partir de sangre humana purificada, pero mostró importantes problemas. Puede originar nefrotoxicidad como consecuencia de la disociación de los tetrámeros de hemoglobina a dímeros que son eliminados por el riñón, pero podría limitarse mediante un proceso de polimerización de la misma. Otro problema surge por la alta afinidad por el oxígeno que origina menor liberación de éste en los tejidos. También originan disminución del óxido nítrico (NO) circulante (y con ello su efecto vasodilatador) produciendo un ambiente vasoconstrictor, con liberación de moléculas proinflamatorias (interleucina 1, factor de necrosis tumoral α [TNF- α] e interferón γ), así como activación plaquetaria que a su vez origina un entorno favorable para la aparición de las trombosis vasculares.^{6,7,9,11,14}

Una alternativa a la hemoglobina humana es la bovina (con una secuencia de aminoácidos

ligeramente diferente a la humana) que no necesita del modulador alostérico 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) para liberar el oxígeno en los tejidos diana;⁷ además, produce menor nefrotoxicidad al polimerizarse directamente, permitiendo mayor tiempo de circulación en el torrente sanguíneo. Por otra parte, no se han documentado reacciones alérgicas o inmunitarias importantes.^{11,15}

Un producto obtenido de hemoglobina bovina purificada mediante polimerización con glutaraldehído es el HBOC-201 (hemoglobin-based oxygen-carrier) o Hemopure[®], que muestra compatibilidad universal y puede conservarse durante un periodo de 3 años a temperatura ambiente. Se presenta en bolsas de 250 mL que se administran a velocidad de 250-500 mL/hora por vía central o periférica.^{7,8,12,15}

Su eficacia está suficientemente documentada en varios ensayos clínicos. En uno de los primeros, 89 pacientes con cirugía cardíaca, que precisarían transfusiones por anemia moderada posterior a la cirugía, fueron distribuidos al azar a recibir transfusiones de sangre alogénicas o HBOC-201 en los tres primeros requerimientos posoperatorios. Los pacientes en el grupo del HBOC-201, después de los tres primeros requerimientos, recibieron una media de 1.72 transfusiones sanguíneas frente a 2.19 del grupo control. En el grupo del HBOC-201 hubo disminución del hematocrito e incremento en la liberación de O₂ y de la presión sanguínea, aunque no hubo diferencia significativa entre los grupos.¹⁵

Un metanálisis posterior evaluó la seguridad de los sustitutos sanguíneos basados en hemoglobina (incluido Hemopure[®]) en pacientes quirúrgicos, con accidente cerebrovascular y con traumatismos. Se evaluaron diferentes productos, de origen humano y bovino, con base en que, aunque sean bioquímicamente diferen-

tes, comparten el mismo mecanismo de acción y de toxicidad (vasoconstricción sistémica, disminución del flujo sanguíneo, aumento de liberación de mediadores proinflamatorios y potentes vasoconstrictores, pérdida de inactivación plaquetaria que pueden conllevar a trombosis vascular, cardíacas y de otros órganos). A pesar de las limitaciones del metanálisis, se concluye que hay mayor riesgo de infarto de miocardio (RR = 2.7) y de muerte (RR = 1.3) con la utilización de estos productos.^{6,7,14}

Otro ensayo clínico evaluó la eficacia y seguridad de la administración perioperatoria de HBOC-201 en pacientes de cirugía ortopédica. Un total de 688 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir Hemopure® o concentrados de hematíes. Se administraron hasta 10 bolsas durante un máximo de 6 días. Los grupos se compararon en función de las necesidades adicionales de concentrados. En el grupo control se consideró "éxito" cuando se administraron menos de 3 transfusiones y "fracaso" más de 3, mientras que en el grupo experimental se consideró "éxito" a la administración exclusiva de HBOC-201 y "fracaso" a la necesidad adicional de concentrados de hematíes. Los resultados mostraron que en un 59.4% de los pacientes se evitaron las transfusiones sanguíneas, siendo la incidencia de efectos adversos idéntica en los grupos "éxito" de ambos brazos y superior en el grupo "fracaso" del brazo experimental.⁸

En cirugía no cardíaca, la administración de HBOC-201 (7 unidades durante el curso de 6 días) eliminó la necesidad de transfusiones sanguíneas durante los siguientes 28 días en el 43% de los pacientes sometidos a cirugía cuando se comparó con la transfusión de sangre alogénica.¹¹ No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad y los eventos adversos graves entre un grupo y otro, pero sí hubo incremento de los efectos adversos leves. La hipertensión fue más frecuente en el

grupo con HBOC-201 y la fiebre en el grupo control. La ictericia fue otro de los efectos adversos superior en el grupo del HBOC-201 (37.3%) vs control (1.3%), asociada con dosis altas y curada a los 3 días, sin insuficiencia hepática grave. En general, se describe mayor número de efectos adversos en todos los órganos con HBOC-21 (estadísticamente significativo), excepto en el corazón, donde no hubo diferencias. Los autores consideran que puede existir un sesgo de asociación debido a que el conocimiento limitado de la administración de Hemopure®, en comparación con las transfusiones sanguíneas, pudo conducir a una sobrenotificación de los efectos adversos de los mismos en el grupo experimental. En sus conclusiones, apoyan la administración de HBOC-201 en situaciones donde la administración de sangre no es una opción o existen dificultades para su adquisición; sin embargo, existen limitaciones en la interpretación de los resultados.¹⁶

Su tolerabilidad se volvió a evaluar en 80 pacientes quirúrgicos en los que se comparó con la administración de suero Ringer lactato. No se observaron alteraciones de los parámetros analíticos en los pacientes que recibieron HBOC-201, incluso cuando se administró a dosis de 245 g. Seis pacientes mostraron decoloración de la piel, posiblemente por la extravasación del HBOC-201 en las áreas lesionadas por manipulación. También hubo incremento en las concentraciones de metahemoglobina (7.1%), posiblemente debido a la disminución de la metahemoglobina reductasa en los eritrocitos nativos, efecto descrito en pacientes que reciben hemoglobina bovina.^{12,17}

CONCLUSIONES

Los pacientes con fenotipo Bombay pueden tener dificultades durante los procesos quirúrgicos o en situaciones de sangrado donde se precisan transfusiones sanguíneas. Sus características

hacen que solo puedan recibir sangre procedente de autodonaciones previas o de donaciones de sangre con el mismo fenotipo. El hecho de ser Bombay Rh negativo con alo-antiD dificulta su obtención a nivel mundial. Esta circunstancia origina el retraso en su administración, por lo que es preciso el planteamiento de otras alternativas.

Las terapias basadas en oxígeno, como sustitutos a las transfusiones sanguíneas, podrían suponer un gran avance y considerarse una alternativa en los casos en los que la disponibilidad inmediata y la compatibilidad sanguínea suponen una limitación importante. Sin embargo, a pesar de los ensayos que avalan su eficacia, no existen estudios suficientes ni datos concluyentes que favorezcan la elección de estas terapias frente a las transfusiones de concentrados de hemáties. Además, no están exentos de efectos adversos, entre los que se encuentran la nefrotoxicidad o la hipertensión producida por la vasoconstricción.

Por otra parte, estos productos no están comercializados en nuestro país, lo que supone su adquisición a través de su autorización e importación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como medicamento en investigación, y la formalización de trámites que conllevan a que no haya disponibilidad inmediata del producto para su administración.

El paciente descrito con fenotipo Bombay requirió la administración de sustitutos sanguíneos, concretamente Hemopure®, por no haber disponibilidad inmediata de sangre compatible, con lo que consiguió alargar la supervivencia. Por otro lado, es probable que los efectos secundarios que el paciente experimentó estuviesen relacionados con esta solución de hemoglobina experimental.

REFERENCIAS

1. Arbeláez-García CA. Sistema de grupo sanguíneo ABO. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 329-346.
2. Dean L. The Hh blood group. En: Beck B, editors. *Blood groups and red cells antigens*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005.
3. Patel JN, Donta AB, Patel AC, Pandya A, et al. Para-Bombay phenotype: A case report from a tertiary care hospital from South Gujarat. *Asian J Transfus Sci* 2018; 12 (2): 180-182. doi: 10.4103/ajts.AJTS_151_17.
4. Shaik L, Ravalani A, Devara J, Singh S, et al. Secondary postpartum hemorrhage presenting with Bombay blood group: A case report. *Cureus* 2020; 12 (8). doi: 10.7759/cureus.9758.
5. Nairn TK, Giulivi A, Neurath D, Tokessy M, et al. Urgent replacement of a mechanical mitral prosthesis in an anticoagulated patient with Bombay red blood cell phenotype. *Can J Anaesth* 2010; 57 (6): 583-587. doi: 10.1007/s12630-010-9302-8.
6. Bachert SE, Dogra P, Boral LI. Alternatives to transfusion: A case report and brief history of artificial oxygen carriers. *Am J Clin Pathol* 2020; 153: 287-293. DOI: 10.1093/AJCP/AQZ175.
7. Rhee P. Shock, electrolitos y líquidos. En: Sabiston, editor. *Tratado de cirugía*. 20ª ed. Galveston, Texas: Elsevier; 2017: 66-117.
8. Jahr JS, Mackenzie C, Pearce LB, Pitman A, et al. HBOC-201 as an alternative to blood transfusion: efficacy and safety evaluation in a multicenter phase III trial in elective orthopedic surgery. *J Trauma* 2008; 64 (6): 1484-1497. doi: 10.1097/TA.0b013e318173a93f.
9. Kim HW, Greenburg AG. Artificial oxygen carriers as red blood cell substitutes: a selected review and current status. *Artif Organs* 2004; 28 (9): 813-828. doi: 10.1111/j.1525-1594.2004.07345.x.
10. Khan F, Singh K, Friedman MT. Artificial blood: The history and current perspectives of blood substitutes. *Discoveries (Craiova)* 2020; 8 (1): e104. doi: 10.15190/d.2020.1.
11. Grethlein SJ. Blood substitutes: Overview, characteristics of an ideal blood substitute. [Internet]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/207801-overview#showall>. [Consultado 15 abril 2021].
12. Nellis JR, Devinney MJ, Young CC. Hemopure, HBOC-201, for life threatening anemia in a Jehovah's Witness. *Int J Blood Res Disord* 2020; 7: 052.
13. Patnaik SK, Helmsberg W, Blumenfeld OO. BGMUT: NCBI dbRBC database of allelic variations of genes encoding antigens of blood group systems. *Nucleic Acids Res* 2012; 40. doi: 10.1093/nar/gkr958.
14. Natanson C, Kern SJ, Lurie P. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 299 (19): 2304-2312. doi: 10.1001/jama.299.19.jrv80007.
15. Levy JH, Goodnough LT, Greilich PE et al. Polymerized bovine hemoglobin solution as a replacement for allogeneic red blood cell transfusion after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124 (1): 35-42. doi: 10.1067/mtc.2002.121505.

16. Van Hemelrijck J, Levien LJ, Veeckman L, Pitman A, et al. A safety and efficacy evaluation of hemoglobin-based oxygen carrier HBOC-201 in a randomized, multicenter red blood cell controlled trial in noncardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2014; 119 (4): 766-776. doi: 10.1213/ANE.0000000000000305.
17. Sprung J, Kindscher JD, Wahr JA, Levy JH, et al. The use of bovine hemoglobin glutamer-250 (Hemopure) in surgical patients: results of a multicenter, randomized, single-blinded trial. *Anesth Analg* 2002; 94 (4): 799-808. doi: 10.1097/0000539-200204000-00006.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i2.8289

Sarcoma mieloide y sus manifestaciones extramedulares

Myeloid sarcoma and its extramedullary manifestations.

Jorge Luis Padilla-Armas,¹ Pablo Adán Vacío-Marrufo,² Ana Lucía Luna-Sada,¹ Sahian Flores-Guerrero,³ Fernando Romero-Aguilar,³ Salvador López-Giacoman,⁴ Luis Francisco Chávez,⁵ Juan Antonio Robles-Jaime,¹ Fernando Manríquez-Montellano,¹ Alejandro Valdez-Bonilla,⁴ Mireya Leticia Casas-Robles,⁴ Rosa María Bañuelos-Ibáñez,³ Christian Omar Rodríguez-Durán,³ Francisco Martín Lara-Salazar³

Resumen

ANTECEDENTES: El sarcoma mieloide puede ser la primera manifestación de la leucemia mieloide aguda. El tumor consiste en blastos mieloides maduros o inmaduros presentes en un sitio anatómico más allá del hueso. Para diagnosticar el sarcoma mieloide debe estar presente una masa tumoral que provoque borramiento del tejido local. Tiene predominio masculino con una relación hombre:mujer de 1.2:1, puede aparecer a cualquier edad y en cualquier parte del cuerpo. Los sitios más comúnmente afectados son los ganglios linfáticos, la piel, los tejidos blandos, los huesos, los testículos, el tubo gastrointestinal y el peritoneo.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 40 años de edad que fue diagnosticado con sarcoma mieloide durante el abordaje de una tumoración a nivel de T11-T12, en quien durante el aspirado de biopsia de médula ósea se observó celularidad normal, con reporte de inmunohistoquímica: MPO+, CD-43+ y CD-117+, con índice de proliferación del 60%.

CONCLUSIONES: El sarcoma mieloide afecta al 2.5-9.1% de los pacientes con leucemia mieloide aguda. El mecanismo exacto de la afectación extramedular no se comprende por completo.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma mieloide; leucemia mieloide aguda; biopsia de médula ósea.

Abstract

BACKGROUND: Myeloid sarcoma could be the initial manifestation of acute myeloid leukemia. This neoplasm is characterized by extramedullary dissemination of mature myeloid cells and immature myeloid cells as well. To diagnose myeloid sarcoma an opacification of local tissue should be present. There is a male predominance, with a male:female ratio 1.2:1, it could be seen at any age and every part of the body could be affected by the disease. The most commonly affected sites are lymphatic ganglia, skin, soft tissue, bones, testicles, gastrointestinal tract and peritoneum.

CLINICAL CASE: A 40-year-old patient diagnosed with myeloid sarcoma during the approach of a tumor at T11-T12 that on bone marrow biopsy were observed normal cellularity and the immunohistochemical reports revealed MPO+, CD-43+ and CD117+, with a proliferation index of 60%.

CONCLUSIONS: Myeloid sarcoma affects 2.5-9.1% of patients with acute myeloid leukemia. The exact mechanism of extramedullary damage is not understood completely.

KEYWORDS: Myeloid sarcoma; Acute myeloid leukemia; Bone marrow biopsy.

¹ Residente de segundo año del servicio de Medicina Interna.

² Médico adscrito del servicio de Hematología.

³ Residente de primer año del servicio de Medicina Interna.

⁴ Médico adscrito del servicio de Medicina Interna.

⁵ Residente de tercer año del servicio de Medicina Interna.

Hospital General de Zacatecas núm. 26, ISSSTE, Zacatecas, México

Recibido: octubre 2022

Aceptado: octubre 2022

Correspondencia

Jorge Luis Padilla Armas
dr.jorgel.padilla@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Padilla-Armas JL, Vacío-Marrufo PA, Luna-Sada AL, Flores-Guerrero S, Romero-Aguilar F, López-Giacoman S, Chávez LF, Robles-Jaime JA, Manríquez-Montellano F, Valdez-Bonilla A, Casas-Robles ML, Bañuelos-Ibáñez RM, Rodríguez-Durán CO, Lara-Salazar FM. Sarcoma mieloide y sus manifestaciones extramedulares. Hematol Méx 2022; 23 (2): 120-127.

ANTECEDENTES

Las neoplasias malignas hematológicas pueden manifestarse como masas de tejido blando extramedular en casos relativamente raros.¹ El sarcoma mieloido fue descrito originalmente por Burns en 1811; más tarde, en 1853, fue investigado por King, quien lo reportó como “un tumor de color verde”. En 1966, Rappaport propuso el término sarcoma granulocítico. En 2002 la Organización Mundial de la Salud declaró el nombre de sarcoma mieloido.² Éste puede ser la primera manifestación de una leucemia mieloido aguda.³ El tumor consiste en blastos mieloides maduros o inmaduros presentes en un sitio anatómico más allá del hueso.⁴ Para su diagnóstico debe estar presente una masa tumoral que provoque borramiento del tejido local. Tiene predominio masculino con relación 1.2:1, puede aparecer a cualquier edad y en cualquier parte del cuerpo. Los sitios más comúnmente afectados son los ganglios linfáticos, la piel, los tejidos blandos, los huesos, los testículos, el tubo gastrointestinal y el peritoneo.^{5,6,7}

El sarcoma mieloido es poco frecuente y la mayor parte de la bibliografía reportada consiste en informes de casos y pequeños estudios retrospectivos, lo que limita el conocimiento de su manifestación y planes del manejo.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 40 años de edad, sin antecedentes de importancia, que acudió al servicio de urgencias por dolor abdominal localizado en el hipocondrio y el flanco derecho con irradiación a la región lumbar derecha, multitratado con analgésicos durante 5 meses. Súbitamente, inició con parestesias de los miembros pélvicos y exacerbación del dolor, por lo que acudió al servicio de traumatología, donde se le solicitó una resonancia magnética nuclear (RMN) dorsolumbar que evidenció una tumoración a nivel

de T11-T12. Se decidió realizar intervención quirúrgica con resección de la tumoración y fijación vertebral. Se tomó biopsia de tejidos blandos paravertebrales y hueso, que fue fijada con formol durante 24 horas y trabajada por el método de inclusión en parafina (**Figura 1 a 6**). Se

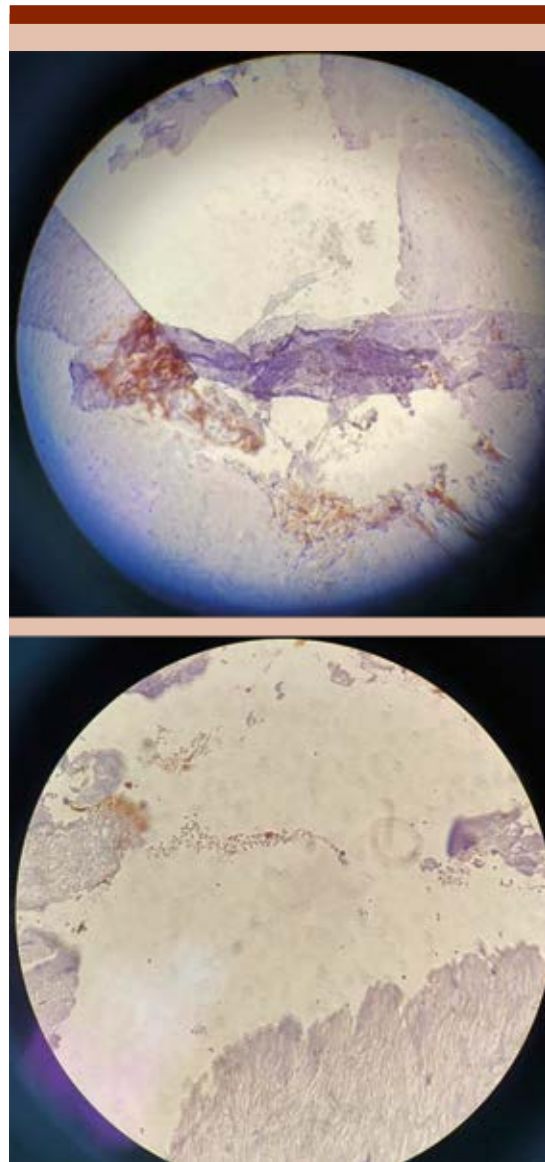


Figura 1. Corte histológico de tejidos blandos paravertebrales y hueso. Mieloperoxidasa.

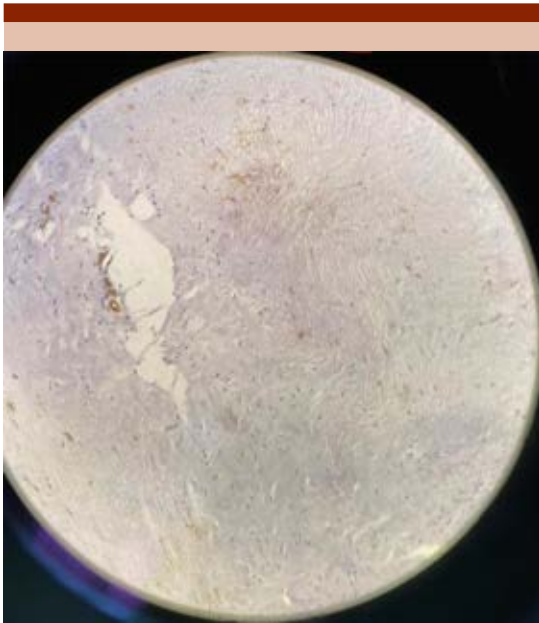


Figura 2. Corte histológico de tejidos blandos para-vertebrales y hueso. CD34.

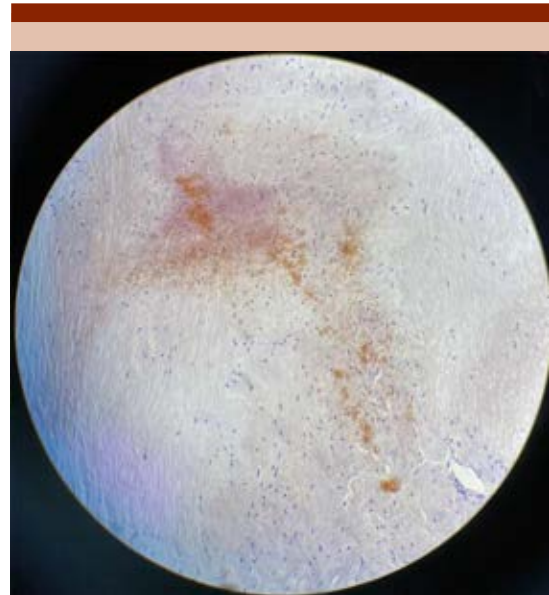


Figura 4. Corte histológico de tejidos blandos para-vertebrales y hueso. CD117.

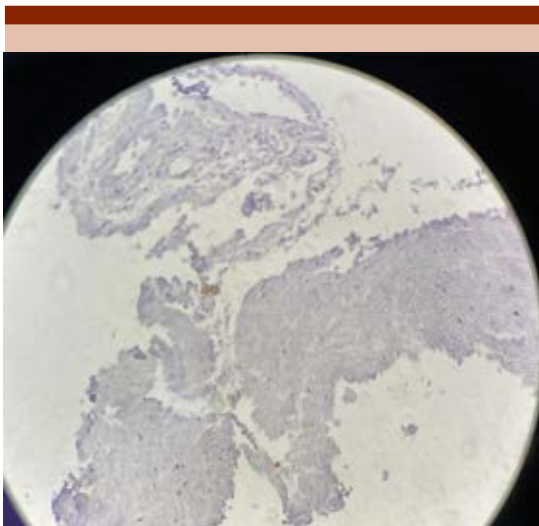


Figura 3. Corte histológico de tejidos blandos para-vertebrales y hueso. CD43.

realizaron cortes a 4.0 μm de espesor y tinciones de inmunohistoquímica que mostraron neoplasia de estirpe linfocítica infiltrativa, caracterizada por células ovales con citoplasma abundante claro, núcleos hiper cromáticos y atípicos (**Figura 7**). La inmunohistoquímica reportó positividad para CD45, CD33 y CD117 focal. Se reportó inmunofenotipo MPO+/CD117+/CD43+ con índice de proliferación del 60% (**Cuadro 1**). Posteriormente se realizó aspirado y biopsia de médula ósea (MO) de la que se obtuvieron resultados sin alteraciones (**Cuadro 2**). Se estableció el diagnóstico de sarcoma mielocítico extramedular. Se decidió tratamiento a base de 20 sesiones de radioterapia y cuatro de quimioterapia; actualmente se encuentra con alivio de los síntomas y en remisión completa.

DISCUSIÓN

El sarcoma mielocítico afecta al 2.5-9.1% de los pacientes con leucemia mielocítica aguda. Se de-

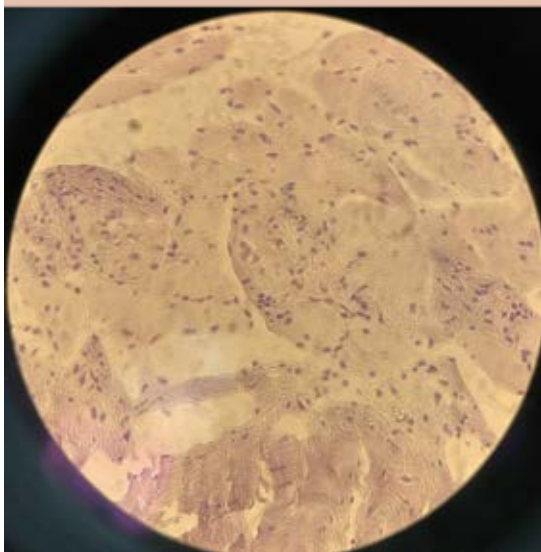
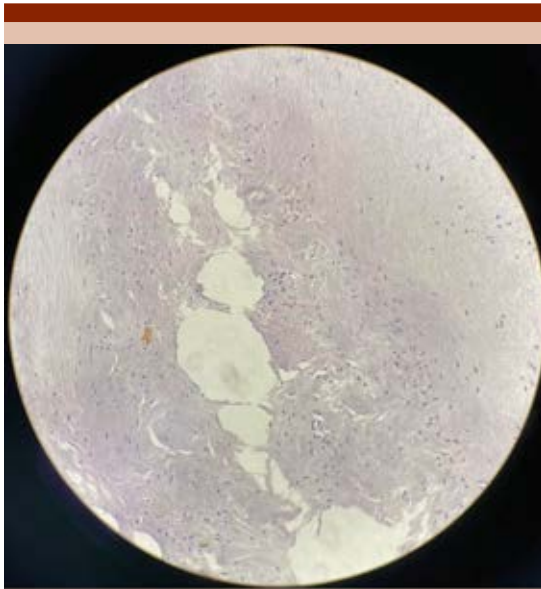


Figura 5. Corte histológico de tejidos blandos para-vertebrales y hueso. CD3.

nomina sarcoma mieloide aislado o primario al que ocurre en ausencia de antecedentes de leucemia o neoplasia proliferativa confirmada por biopsia de médula ósea negativa.^{3,6,9,10} Se refieren como sarcomas granulocíticos-monoblásticos y anteriormente eran nombrados cloromas por su

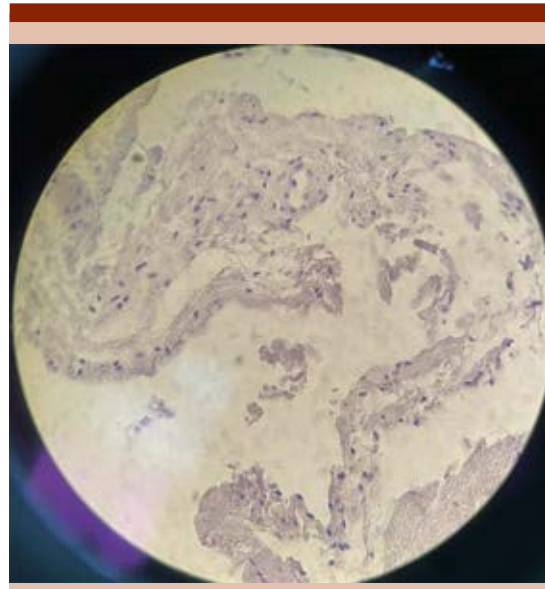


Figura 6. Corte histológico de tejidos blandos para-vertebrales y hueso. CD20.

aparición verdosa, esto secundario a la producción de mieloperoxidasa.¹¹

El mecanismo exacto de la afectación extramedular no se comprende por completo. Existen receptores de citocinas que controlan el “alojamiento” de las células cancerígenas en tejidos específicos. Una alta incidencia de sarcoma mieloide se ha asociado con la expresión de blastos de CD56, comúnmente t(8;21).^{12,13,14}

La manifestación clínica depende de su localización. Se han reportado casi en cualquier sitio anatómico, con más frecuencia en la piel, los tejidos blandos, los ganglios linfáticos y el tubo gastrointestinal. Los sarcomas mieloides son más comunes en la edad pediátrica con incidencia de hasta el 30%; puede ocurrir en presencia o ausencia de otra enfermedad de la médula ósea, pero su existencia es suficiente para establecer el diagnóstico clínico de leucemia mieloide

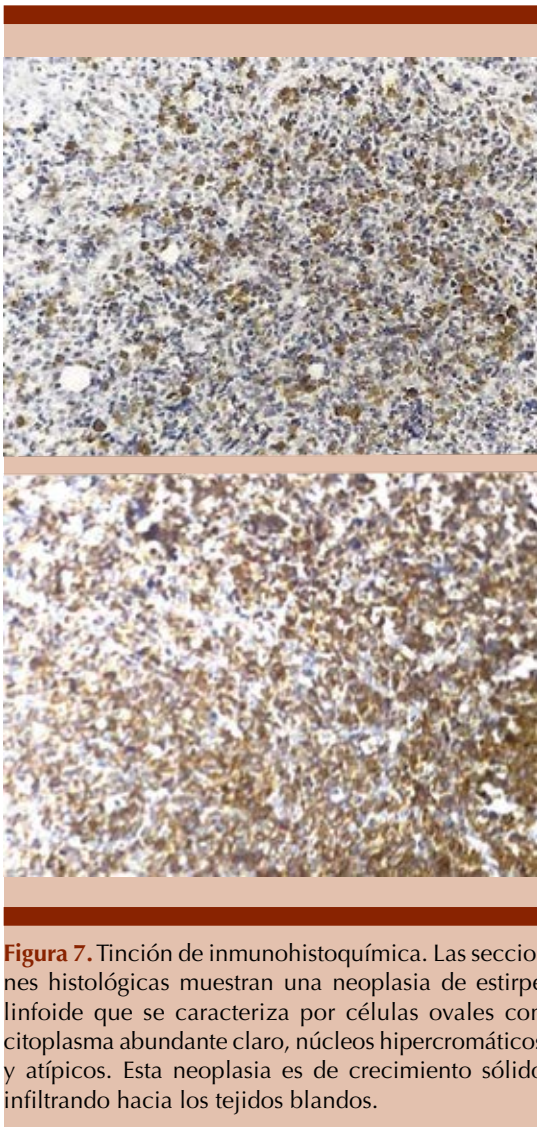


Figura 7. Tinción de inmunohistoquímica. Las secciones histológicas muestran una neoplasia de estirpe linfoide que se caracteriza por células ovales con citoplasma abundante claro, núcleos hiper cromáticos y atípicos. Esta neoplasia es de crecimiento sólido infiltrando hacia los tejidos blandos.

aguda.¹⁵ En una pequeña serie de revisiones se sugirió que el daño de la médula ósea ocurría hasta 10 meses después de la aparición del sarcoma mieloides como tal.⁶

Se ha descrito que los sarcomas mieloides aislados suelen ser más comunes en los pacientes que se sometieron a algún trasplante de células hematopoyéticas; la incidencia en pacientes transplantados es de, incluso, un 8-20%.¹⁶

Cuadro 1. Determinación de inmunohistoquímica

Anticuerpo	Resultado
CD20	Negativo
MPO	Positivo
CD43	Positivo
CD34	Negativo
CD3	Negativo
CD117	Positivo
Ki67	60%

Se observa MPO, CD43 y CD117 positivos, con índice de proliferación del 60%, receptores característicos observados en pacientes con tumor mieloides extramedular inmaduro.

Cuadro 2. Resultados obtenidos de la biopsia de médula ósea

Espacios intertrabeculares	15
Celularidad	40%
Relación mieloides/eritroides	3:1
Megacariocitos	10-14 mm ²
Serie eritroides en diferentes estadios de maduración	
Series maduras bien diferenciadas de las series granulocítica y eritroides	
Precursores de la serie linfoides sin alteraciones	
Fibrosis grado 0	
Hemosiderina grado 0	

Se observa celularidad prácticamente normal, lo que descarta leucemia mieloides aguda.

Los síntomas suelen aparecer por efecto de masa ejercido por el tumor o disfunción orgánica por infiltración.^{5,6} Generalmente aparece como una masa de tejido blando, por lo que la tomografía computada (TC) suele ser la modalidad de elección. La TC y la RMN suelen usarse para excluir hamartomas y abscesos. La RMN es de elección si el sarcoma mieloides aparece en el sistema nervioso central, mientras que la tomografía por emisión de positrones (TC-PET) es útil

para vigilar la respuesta y la planificación de la radioterapia.¹⁷⁻²²

Para la evaluación diagnóstica debe realizarse una biopsia guiada por núcleo para confirmar el diagnóstico, ya que tiene resultados más precisos que la biopsia por aspiración con aguja fina.^{5,6}

En términos morfológicos, los sarcomas mieloides son proliferaciones de células inmaduras, donde se incluyen mieloblastos, monoblastos, promonocitos y menos comúnmente promielocitos. Debido a la naturaleza agresiva de la enfermedad, la necrosis puede estar presente; el patrón de infiltración es altamente dependiente del tejido afectado. Los blastos linfocíticos pueden infiltrar difusamente el tejido extranodal y pueden aparecer cohesivos en áreas donde existe denso tejido fibroconectivo o reacción estromal prominente, semejando a un carcinoma metastásico. La infiltración en los nódulos linfáticos puede obliterar toda la arquitectura del nodo o solamente puede confinarse a la paracorteza o senos.¹¹

Similar a la clasificación franco-britano-americana de leucemia mieloblástica aguda, los sarcomas mieloides se subdividieron previamente por sus características morfológicas: se clasificaron en sarcomas granulocíticos o sarcomas mieloblásticos.²³ Los sarcomas granulocíticos fueron, a su vez, divididos según su maduración en blásticos, inmaduros y variante diferenciada.²⁴

La inmunohistoquímica, citometría de flujo e hibridación fluorescente *in situ* son necesarias para llegar a un diagnóstico certero.²⁴ La esterasa de cloroacetato, la mieloperoxidasa y la esterasa no específica deben incluirse en las tinciones citoquímicas. Los marcadores comúnmente positivos en la sección de parafina incluyen CD68/KP1, MPO, CD117, CD99, CD68/PG-M1, lisozima, CD34, TdT, CD56, CD61, CD30, glicoforina y CD4. Los marcadores más comunes en la diferencia-

ción mieloides son CD13, CD33, CD117 y MPO, mientras que en la diferenciación monoblástica lo son CD14, CD163 y CD11c. Para excluir otros diagnósticos diferenciales, deben analizarse los marcadores de linaje B y T, especialmente CD20, CD45RO, CD79a y CD3. La MPO, que se expresa en un 66 a 96% de los casos de manifestación extramedular, se usa para diferenciar la manifestación extramedular del linfoma.²⁵

La mutación más común descrita en el sarcoma mieloides es NPM1 mutado. La translocación más común descrita es t(8;21). Inv(16) es una translocación común que se asocia con enfermedad extramedular en leucemia mieloides aguda, especialmente localizada en el abdomen.^{18,26,27}

El sarcoma mieloides con t(8;21) se encuentra más comúnmente en la región orbitaria en pacientes pediátricos, mientras que los pacientes adultos con inv(16) muestran mayor incidencia de manifestación extramedular gastrointestinal y mamaria.^{28,29,30}

La terapia depende del momento de aparición del sarcoma mieloides.²⁵ El tratamiento local no debe adoptar enfoques quirúrgicos agresivos, ya que el sarcoma mieloides es parte de una enfermedad sistémica que responderá a la quimioterapia.³¹ La radioterapia debe considerarse en enfermedad aislada, respuesta inadecuada a quimioterapia, recurrencia después del trasplante de médula ósea y cuando se necesita un alivio rápido de los síntomas.²⁰ La cirugía o radioterapia deben combinarse con quimioterapia, ya que por sí solas no retrasan la transformación a leucemia mieloides aguda ni mejoran el resultado.³²

Trasplante de médula ósea: algunos estudios muestran buenos resultados y alientan a considerar el trasplante de médula ósea alogénico después de la primera inducción de la remisión.^{2,25,33,34,35}

Terapia dirigida: los nuevos agentes que pueden cambiar el resultado y pronóstico del sarcoma mielode incluyen inhibidores de FLT3, inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de histona desacetilasa e inhibidores de ADN metiltransferasa.^{25,31} Las recaídas en la enfermedad aislada son poco frecuentes.³⁶

Los pacientes con recaída después de la quimioterapia pueden recibir tratamiento de reinducción, considerar radioterapia y trasplante de médula ósea alogénico.¹⁸

Para los que recaen después del trasplante de médula ósea, las opciones de tratamiento incluyen la infusión de linfocitos de donante y reducción gradual de la inmunosupresión.^{37,38}

REFERENCIAS

1. Yilmaz AF, Saydam G, Sahin F, Baran Y. Granulocytic sarcoma: a systematic review. *Am J Blood Res* 2013; 3 (4): 265-70.
2. Antic D, Elezovic I, Milic N, Suvajdzic N, Vidovic A, Perunicic M, et al. Is there a "gold" standard treatment for patients with isolated myeloid sarcoma? *Biomed Pharmacother* 2013; 67 (1): 72-7. doi: 10.1016/j.biopha.2012.10.014.
3. Guermazi A, Feger C, Rousselot P, Merad M, Benchaib N, Bourrier P, et al. Granulocytic sarcoma (chloroma): imaging findings in adults and children. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178 (2): 319-25. doi: 10.2214/ajr.178.2.1780319.
4. Yu Y, Qin X, Yan S, Wang W, Sun Y, Zhang M. Non-leukemic myeloid sarcoma involving the vulva, vagina, and cervix: a case report and literature review. *OncoTargets Ther* 2015; 8: 3707-13. doi: 10.2147/OTT.S92815.
5. Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, Pileri SA. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders. *Am J Clin Pathol* 2009; 132 (3): 426-37. doi: 10.1309/AJCP1ZA7HYZKAZHS.
6. Neiman RS, Barcos M, Berard C, Bonner H, Mann R, Rydell RE, et al. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* 1981; 48 (6): 1426-37.
7. Messenger M, Amielh D, Chevallier C, Mariette C. Isolated granulocytic sarcoma of the pancreas: a tricky diagnostic for primary pancreatic extramedullary acute myeloid leukemia. *World J Surg Oncol* 2012; 10 (1): 13. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-13>.
8. Magdy M, Abdel-Karim N, Eldessouki I, Gaber O, Rahouma M, Ghareeb M. Myeloid sarcoma. 2019; 42 (4): 224-229. <https://doi.org/10.1159/000497210>.
9. Liu PI, Ishimaru T, McGregor DH, Okada H, Steer A. Autopsy study of granulocytic sarcoma (chloroma) in patients with myelogenous leukemia, Hiroshima-Nagasaki 1949-1969. *Cancer* 1973; 31 (4): 948-55. doi: 10.1002/1097-0142(197304)31:4<948::aid-cncr2820310428>3.0.co;2-n.
10. Eshghabadi M, Shojania AM, Carr I. Isolated granulocytic sarcoma: report of a case and review of the literature. *J Clin Oncol* 1986; 4 (6): 912-7. doi: 10.1200/JCO.1986.4.6.912.
11. Klco JM, Welch JS, Nguyen TT. State of the art in myeloid sarcoma. *Int J Lab Hematol* 2011; 33: 555-565. doi: 10.1111/j.1751-553X.2011.01361.x.
12. Chang H, Brandwein J, Yi QL, Chun K, Patterson B, Brien B. Extramedullary infiltrates of AML are associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. *Leuk Res* 2004; 28 (10): 1007-11. doi: 10.1016/j.leukres.2004.01.006.
13. Montesinos P, Rayón C, Vellenga E, Brunet S, González J, González M, et al.; PETHEMA; HOVON Groups. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. *Blood* 2011; 117 (6): 1799-805. doi: 10.1182/blood-2010-04-277434.
14. Seymour JF, Pierce SA, Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH. Investigation of karyotypic, morphologic and clinical features in patients with acute myeloid leukemia blast cells expressing the neural cell adhesion molecule (CD56). *Leukemia* 1994; 8 (5): 823-6.
15. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1800-1816. doi: 10.1200/JCO.1995.13.7.1800.
16. Clark WB, Strickland SA, Barret AJ, Savani BN. Extramedullary relapses after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2010; 95: 860-863. doi: 10.3324/haematol.2010.025890.
17. Stölzel F, Röllig C, Radke J, Mohr B, Platzbecker U, Bornhäuser M, et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT for detection of extramedullary acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011; 96 (10): 1552-6. doi: 10.3324/haematol.2011.045047.
18. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118 (14): 3785-93. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-347229>.
19. Pui MH, Fletcher BD, Langston JW. Granulocytic sarcoma in childhood leukemia: imaging features. *Radiology* 1994; 190 (3): 698-702. doi: 10.1148/radiology.190.3.8115614.
20. Bakst R, Wolden S, Yahalom J. Radiation therapy for chloroma (granulocytic sarcoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (5): 1816-22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.057.
21. Kook H, Hwang TJ, Kang HK, Kim SH, Kim JH. Spinal intramedullary granulocytic sarcoma: magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 1993; 11 (1): 135-7. doi: 10.1016/0730-725x(93)90421-9.

22. Fritz J, Vogel W, Bares R, Horger M. Radiologic spectrum of extramedullary relapse of myelogenous leukemia in adults. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189 (1): 209-18. doi: 10.2214/AJR.06.1500.
23. Traweek ST, Arber DA, Rappaport H, Brynes RK. Extramedullary myeloid cell tumors. An immunohistochemical and morphologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1011-1019. doi: 10.1097/00000478-199310000-00006.
24. Wilson CS, Medeiros LJ. Extramedullary manifestations of myeloid neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2015; 144 (2): 219-39. doi: 10.1309/AJCPO58YWIBUBESX.
25. Avni B, Koren-Michowitz M. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. *Ther Adv Hematol* 2011; 2 (5): 309-16. doi: 10.1177/2040620711410774.
26. Álvarez P, Navascués CA, Ordieres C, Pipa M, Vega IF, Granero P, et al. Granulocytic sarcoma of the small bowel, greater omentum and peritoneum associated with a CBFβ/MYH11 fusion and inv(16)(p13q22): a case report. *Int Arch Med* 2011; 4 (1): 3. doi: 10.1186/1755-7682-4-3.
27. Zhang XH, Zhang R, Li Y. Granulocytic sarcoma of abdomen in acute myeloid leukemia patient with inv(16) and t(6;17) abnormal chromosome: case report and review of literature. *Leuk Res* 2010; 34 (7): 958-61. doi: 10.1016/j.leukres.2010.01.009.
28. Ohanian M, Huang RS, Yakoushina TV, Estrov Z, Juneja H, Chen L, et al. Isolated mesenteric CD20-positive myeloid sarcoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14 (6): e217-20. doi: 10.1016/j.clml.2014.06.027.
29. Bönig H, Göbel U, Nürnberger W. Bilateral exophthalmus due to retro-orbital chloromas in a boy with t(8;21)-positive acute myeloblastic acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19 (8): 597-600. doi: 10.1080/08880010290108735.
30. Alexiev BA, Wang W, Ning Y, Chumsri S, Gojo I, Rodgers WH, et al. Myeloid sarcomas: a histologic, immunohistochemical, and cytogenetic study. *Diagn Pathol* 2007; 2 (1). doi: 10.1186/1746-1596-2-42.
31. Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, Gourevitch D, Desai A. Myeloid sarcoma: Presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17 (5): 263-7. doi: 10.1016/j.clml.2017.02.027.
32. He J, Zhu L, Ye X, Li L, Zhu J, Zhang J, et al. Clinical characteristics and prognosis of nonleukemic myeloid sarcoma. *Am J Med Sci* 2014; 347 (6): 434-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31829ca859.
33. Pileri SA, Ascani S, Cox MC, Campidelli C, Bacci F, Piccioli M, et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia* 2007; 21 (2): 340-50. doi: 10.1038/sj.leu.2404491.
34. Chevallier P, Mohty M, Lioure B, Michel G, Contentin N, Deconinck E, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma: a retrospective study from the SFGM-TC. *J Clin Oncol* 2008; 26 (30): 4940-3. doi: 10.1200/JCO.2007.15.6315.
35. Himizu H, Saitoh T, Tanaka M, Mori T, Sakura T, Kawai N, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult AML patients with granulocytic sarcoma. *Leukemia* 2012; 26: 2469-2473. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.156>.
36. Byrd JC, Weiss RB. Recurrent granulocytic sarcoma. An unusual variation of acute myelogenous leukemia associated with 8;21 chromosomal translocation and blast expression of the neural cell adhesion molecule. *Cancer* 1994; 73 (8): 2107-12. doi: 10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2107::aid-cnrcr2820730815>3.0.co;2-w.
37. Bakst R, Jakubowski A, Yahalom J. Recurrent neurotropic chloroma: report of a case and review of the literature. *Adv Hematol* 2011; 2011: 854240. doi: 10.1155/2011/854240.
38. Wada A, Kobayashi N, Asanuma S, Matsuoka S, Kosugi M, Fujii S, et al. Repeated donor lymphocyte infusions overcome a myeloid sarcoma of the stomach resulting from a relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic cell transplantation in long-term survival of more than 10 years. *Int J Hematol* 2011; 93 (1): 118-22. doi: 10.1007/s12185-010-0737-z.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i2.8348

Enfermedades hematológicas y unidad de terapia intensiva

Hematological diseases and intensive care unit.

Enrique Manuel Ramírez-Gutiérrez

En las últimas décadas el pronóstico de las enfermedades hematológicas malignas ha experimentado un importante avance, que ha propiciado que muchos de estos pacientes sean admitidos en las unidades de cuidados intensivos, pero el beneficio real en estas unidades es un tema de controversia.

En años anteriores se observó que la mortalidad global era en los primeros 10 días del 50% y la mortalidad en el primer ingreso del 90%. Esto ha hecho que los pacientes sean rechazados, pero creo que en estos pacientes la causa de la mala evolución, en parte, es la falta de conocimiento del personal que los recibe por primera vez en urgencias.

Es el tiempo de efectuar el diagnóstico como complicación aguda de una enfermedad hematológica, el tiempo de valoración de la interconsulta, el tiempo de iniciar la terapia adecuada para cada complicación de las diferentes enfermedades hematológicas.

Algunas de estas complicaciones agudas, como fiebre y neutropenia, mucositis, hemorragia y trombocitopenia, síndrome de hiperviscosidad, síndrome de lisis tumoral, etc., requieren su tratamiento en una unidad de cuidado intensivo. Tenemos cuartos para aislamiento para estos pacientes.

Este tipo de pacientes no pueden estar en salas generales porque se triplica el riesgo de contaminación, complicando más aún al paciente.

Coordinador del Servicio de Urgencias y Terapia Intensiva, Hospital Fernando Ocaranza, ISSSTE. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Centro Médico del Noroeste, Hermosillo, Sonora, México.

Recibido: marzo 2022

Aceptado: marzo 2022

Correspondencia

Enrique Manuel Ramírez Gutiérrez
mercenario49@outlook.com

Este artículo debe citarse como:
Ramírez-Gutiérrez EM. Enfermedades hematológicas y unidad de terapia intensiva. Hematol Méx 2022; 23 (2): 128-129.

Asimismo, por el tipo de enfermedad, el trato jovial y cariñoso del personal de enfermería hace un cambio positivo en la esfera mental del paciente que generalmente está depresivo, que no debemos olvidar y darle tratamiento.

Es por eso que las unidades de cuidado intensivo modernas son un lugar hermoso donde se regala vida, pero también es un lugar hostil donde los pacientes enfrentan una enfermedad terrible en condiciones ambientales adversas. Por eso es necesario adaptar el diseño, como la organización de las mismas, para mejorar la privacidad, bienestar y la comodidad de los pacientes y familiares, cuidando especialmente sus demandas personales y emocionales.

Abrir las puertas de la unidad de cuidados intensivos, liberando los horarios de visita y mejorando los cuidados dirigidos a la familia, es una de las asignaturas pendientes que no debemos retrasar más. Necesitamos rediseñar la práctica clínica para que la atención en la unidad de cuidados intensivos sea más confortable y humana. No debe aplazarse más el cambio, ya que es una demanda social y profesional ineludible.

Por tal motivo, es importante no rechazar en nuestras valoraciones a este tipo de pacientes, ya que, si concuerdan con los lineamientos de admisión, como es enfermedad estable con insuficiencia orgánica aguda, debemos darles nuestra mejor calidad de atención y cuidados.

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

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

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

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

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

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

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

1. Sections are ordered in the following form: page title, structures abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.
2. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.
The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors' identification should be done superscript Arabic numbers.
3. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.
4. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined, in the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.
5. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.
6. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.
7. **Type or articles:** the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research. Editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.
8. **Summary.** The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results an conclusions. Following this, an abstract written in English will be provided.
9. **Abstract.** This is the right translation of the summary to English.
10. **Text.** Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.
 - a) **Introduction.** Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.
 - b) **Material and methods.** Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated

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

- c) **Results.** Present them following in a logical sentence. Do not repeat data from tables or figures within the text; just emphasize or summarize the pertinent observations.
- d) **Discussion.** Emphasize new and important aspects of the study. Do not repeat details in the data or other information previously mentioned in other sections. Explain the meaning of the results and their limitations, including their consequences for future research. Establish the connection of the conclusions with the study objectives and refrain from making general statements and making conclusions without support. Suggest a new hypothesis when it is justified.
- e) **References.** Number the references consecutively following the appearance order in the text (identify the references within the text with superscript numbers without parentheses). When the text need punctuation, the reference will ne annotated after the pertinent signs. To refer the name of a journal use abbreviations listed every year in the January number of the Index Medicus. The term "personal communication" should not be used. On the other hand, it is allowed to use the expression "in press" when it refers to an already accepted text by some journal, but when the information comes from texts sent to a journal which has not accepted yet, it should be referred to as "non-published observations". All authors should be mentioned when there are six or less, when there are more, add the words *and cols.* (in the case of national authors) or *et al.* (if foreigners). If the cited article is located in a supplement, add suppl X between the volume and the initial page.

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

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

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

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

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

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

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

If you have any questions, you can contact the editor, Dr. Luis Villela, at the email: luisvillela@yahoo.com

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/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<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: _____