

ARTÍCULO ORIGINAL

- 131** **Análisis de la incidencia del linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular en tres países de América Central y el Caribe (República Dominicana, Guatemala y Panamá)**
Ana María Álvarez-Alvarado, Alejandra López-Barquero, Natalie Buitrón, Dimas Quiel, Tamayra Cumba, Cesar Matos, Rosa Vasallo, Silvana Torselli

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 146** **Efectos y tratamiento de la anemia perniciosa en la salud del adulto mayor**
Lizbeth Morales-Castillejos, María de la Cruz Cardoso-Reyes

REVISIÓN NARRATIVA

- 159** **Mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de la leucemia promielocítica aguda**
Josué Mondragón-Morales, Francisco Neftalí Santos-López

RESEÑA

- 169** **Producción científica en la Clínica Ruiz en Puebla, México: 66 años de experiencia**
Claudia Minutti-Zanella, Moisés M Gallardo-Pérez, Francisco J Sánchez-Anzaldo, Brenda Judith Méndez-Laureano, María Fernanda Vega-Escobedo, Guillermo J Ruiz-Delgado, Guillermo J Ruiz-Argüelles

CASOS CLÍNICOS

- 213** **Isatuximab, un nuevo referente en mieloma múltiple resistente; experiencia pre-lanzamiento en México**
Aline Ramírez-Alvarado, Marcela Deffis-Court, Ivette Pineda-Hernández
- 222** **Linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ con manifestación atípica**
Viridiana Montes-Hernández, Fernanda Alicia Baldeón-Figueroa, Adrián Morales-Maravilla, Benny Alejandro Cuautle-Mercado, Eliot Cuahutencos-Sandoval, Georgina Loyola-Rodríguez
- 230** **Manifestación atípica de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras y mieloma múltiple en un paciente pos-COVID-19**
Ana Cecilia González-Galván, Iván Alfonso González-Rosas

Revista de **HEMATOLOGÍA**

Rev Hematol Mex 2022; 23: julio-septiembre

EDITOR EN JEFE

Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

EDITOR OPERATIVO

Efreen MONTAÑO-FIGUEROA. Ciudad de México, México

EDITORES ASOCIADOS

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

COMITÉ EDITORIAL

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

FUNDADOR

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL†

PRESIDENTE

Dr. Óscar HERNÁNDEZ-ZAMUDIO

VICEPRESIDENTE

Dr. Luis Antonio MEILLÓN-GARCÍA

SECRETARIO

Dr. Julio Edgar SELVA-PALLARES

TESORERO

Dr. Ignacio Javier AGUIRRE-AGUIRRE

VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Dr. Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dr. Manuel Héctor CASTILLO-RIVERA

GERENTE ADMINISTRATIVO

Mayra OVIEDO-PELL

Revista de Hematología, año 23, julio-septiembre, 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, México, DF. 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

ARTÍCULO ORIGINAL

- 131 **Análisis de la incidencia del linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular en tres países de América Central y el Caribe (República Dominicana, Guatemala y Panamá)**
Ana María Álvarez-Alvarado, Alejandra López-Barquero, Natalie Buitrón, Dimas Quiel, Tamayra Cumba, Cesar Matos, Rosa Vasallo, Silvana Torselli

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 146 **Efectos y tratamiento de la anemia perniciosa en la salud del adulto mayor**
Lizbeth Morales-Castillejos, María de la Cruz Cardoso-Reyes

REVISIÓN NARRATIVA

- 159 **Mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de la leucemia promielocítica aguda**
Josué Mondragón-Morales, Francisco Neftalí Santos-López

RESEÑA

- 169 **Producción científica en la Clínica Ruiz en Puebla, México: 66 años de experiencia**
Claudia Minutti-Zanella, Moisés M Gallardo-Pérez, Francisco J Sánchez-Anzaldo, Brenda Judith Méndez-Laureano, María Fernanda Vega-Escobedo, Guillermo J Ruiz-Delgado, Guillermo J Ruiz-Argüelles

CASOS CLÍNICOS

- 213 **Isatuximab, un nuevo referente en mieloma múltiple resistente; experiencia pre-lanzamiento en México**
Aline Ramírez-Alvarado, Marcela Deffis-Court, Ivette Pineda-Hernández
- 222 **Linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ con manifestación atípica**
Viridiana Montes-Hernández, Fernanda Alicia Baldeón-Figueroa, Adrián Morales-Maravilla, Benny Alejandro Cuautle-Mercado, Eliot Cuahutencos-Sandoval, Georgina Loyola-Rodríguez
- 230 **Manifestación atípica de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras y mieloma múltiple en un paciente pos-COVID-19**
Ana Cecilia González-Galván, Iván Alfonso González-Rosas

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

- 131 **Analysis of the incidence of diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma in three countries of Central America and Caribbean (Dominican Republic, Guatemala and Panama)**
Ana María Álvarez-Alvarado, Alejandra López-Barquero, Natalie Buitrón, Dimas Quiel, Tamayra Cumba, Cesar Matos, Rosa Vasallo, Silvana Torselli

SYSTEMATIC REVIEW

- 146 **Effects and treatment of pernicious anemia in the health of the elderly**
Lizbeth Morales-Castillejos, María de la Cruz Cardoso-Reyes

NARRATIVE REVIEW

- 159 **Molecular mechanisms implicated in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia**
Josué Mondragón-Morales, Francisco Neftalí Santos-López

REVIEW

- 169 **Scientific productivity at the Clínica Ruiz in Puebla, México: A 66-year experience**
Claudia Minutti-Zanella, Moisés M Gallardo-Pérez, Francisco J Sánchez-Anzaldo, Brenda Judith Méndez-Laureano, María Fernanda Vega-Escobedo, Guillermo J Ruiz-Delgado, Guillermo J Ruiz-Argüelles

CLINICAL CASES

- 213 **Isatuximab, a new benchmark in resistant multiple myeloma; pre-launch experience in Mexico**
Aline Ramírez-Alvarado, Marcela Deffis-Court, Ivette Pineda-Hernández
- 222 **Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma with atypical manifestation**
Viridiana Montes-Hernández, Fernanda Alicia Baldeón-Figueroa, Adrián Morales-Maravilla, Benny Alejandro Cuautle-Mercado, Eliot Cuahutencos-Sandoval, Georgina Loyola-Rodríguez
- 230 **Atypical manifestation of systemic light chain amyloidosis and multiple myeloma in a patient post-COVID-19**
Ana Cecilia González-Galván, Iván Alfonso González-Rosas

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i3.8043

Análisis de la incidencia del linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular en tres países de América Central y el Caribe (República Dominicana, Guatemala y Panamá)

Analysis of the incidence of diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma in three countries of Central America and Caribbean (Dominican Republic, Guatemala and Panama).

Ana María Álvarez-Alvarado,¹ Alejandra López-Barquero,² Natalie Buitrón,³ Dimas Quiel,⁴ Tamayra Cumba,⁵ Cesar Matos,⁶ Rosa Vasallo,⁷ Silvana Torselli⁸

Resumen

OBJETIVO: Determinar la incidencia y la recaída o resistencia de dos tipos de linfoma no Hodgkin (linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular) en República Dominicana, Guatemala y Panamá entre 2014 y 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, observacional, multicéntrico, de cohortes, efectuado en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Se recolectaron retrospectivamente datos demográficos y clínicos.

RESULTADOS: Se incluyeron 443 pacientes con linfoma no Hodgkin. La edad media al diagnóstico fue de 56.2 ± 16.9 años, el 54% eran varones. La tasa bruta de incidencia global del linfoma no Hodgkin por país y tipo fue de 5.9 por cada 100,000 personas en Panamá, 1.4/100,000 personas en República Dominicana y 0.4/100,000 personas en Guatemala. La estimación de la tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin por países se mantuvo estable en el periodo analizado.

CONCLUSIONES: La población con linfoma no Hodgkin de Centroamérica y el Caribe muestra características similares a las mundiales. La elección del tratamiento de linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular corresponde a las recomendaciones de las principales guías clínicas internacionales. La incidencia del linfoma no Hodgkin es menor en Centroamérica y el Caribe que en otras regiones del mundo, pero la edad al momento del diagnóstico es 10 años menor.

PALABRAS CLAVE: Centroamérica; Caribe; linfoma difuso de células B grandes; linfoma folicular; incidencia; linfoma no Hodgkin.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the incidence and relapse or refractory disease of two types of non-Hodgkin lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma) in Dominican Republic, Guatemala, and Panama from 2014 to 2018.

MATERIALS AND METHODS: Multicenter, retrospective, observational, cohort study carried out in patients aged older than 18 years, with diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. Demographic and clinical data were collected retrospectively.

¹ Medical Value Partner para Roche Caribe, Centroamérica y Venezuela.

² Medical Ecosystem Partner Costa Rica y Cuba, Roche Caribe, Centroamérica y Venezuela.

³ Instituto Oncológico Nacional de Hematología, Panamá.

⁴ Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid, Panamá.

⁵ Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares, República Dominicana.

⁶ Hospital Salvador B Gautier, República Dominicana.

⁷ Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, República Dominicana.

⁸ Hospital Roosevelt, Guatemala.

Recibido: agosto 2022

Aceptado: octubre 2022

Correspondencia

Ana María Álvarez Alvarado
ana.alvarez.aa3@roche.com

Este artículo debe citarse como:

Álvarez-Alvarado AM, López-Barquero A, Buitrón N, Quiel D, Cumba T, Matos C, Vasallo R, Torselli S. Análisis de la incidencia del linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular en tres países de América Central y el Caribe (República Dominicana, Guatemala y Panamá). Hematol Méx 2022; 23 (3): 131-145.

RESULTS: The study included 443 non-Hodgkin lymphoma patients. The mean age at diagnosis was 56.2 ± 16.9 years, 54% were males. Non-Hodgkin lymphoma crude overall incidence rate by country was 5.9/100,000 in Panama, 1.4/100,000 in Dominican Republic and 0.4/100,000 in Guatemala. The non-Hodgkin lymphoma crude incidence rate estimation by country remained stable in the analyzed period.

CONCLUSIONS: Central American and Caribbean population with non-Hodgkin lymphoma presents similar disease characteristics to the world data. In diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma, the treatment of choice is similar to the main international clinical guidelines recommendations. The non-Hodgkin lymphoma incidence is lower in Central American and Caribbean than in other world regions, but the age at diagnosis is 10 years younger.

KEYWORDS: Central American; Caribbean region; Diffuse large B-cell lymphoma; Follicular lymphoma; Incidence; Lymphoma, non-Hodgkin.

ANTECEDENTES

El linfoma no Hodgkin es una neoplasia maligna hematológica que representa un amplio espectro de enfermedades con comportamientos biológicos y clínicos diversos que varían desde las neoplasias malignas más indolentes a las más agresivas.¹ Las causas del linfoma no Hodgkin son la transformación maligna de las células maduras e inmaduras del sistema inmunitario, lo cual afecta a los linfocitos B en un 86%, y a las células T y a los linfocitos citolíticos naturales (NK, por sus siglas en inglés) en un 14%.² Esta variabilidad comprende más de 40 subtipos principales.^{3,4}

El linfoma no Hodgkin está relacionado con el envejecimiento y es más frecuente en la población blanca y masculina.⁴ El linfoma no Hodgkin se ha asociado con varias exposiciones, por ejemplo: infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección por el virus de Epstein-Barr, radiación ionizante, antecedentes familiares y exposición a biocidas (pesticidas-herbicidas).⁵

En 2020 se estimó que había 544,352 casos nuevos de linfoma no Hodgkin en todo el mundo, con un 56% de hombres, siendo el responsable de casi el 3% de los diagnósticos y muertes por cáncer en todo el mundo.^{4,6} Se reportó aumento en las tasas de incidencia del linfoma no Hodgkin en América del Norte, Europa y Oceanía hasta el decenio de 1990; luego se observó una estabilización.³ Sin embargo, la frecuencia relativa de subtipos específicos del linfoma no Hodgkin varía geográficamente debido a características heterogéneas relacionadas con la edad de incidencia, el sexo y la distribución de subtipos en todas las regiones del mundo.¹ Además, la distribución de estos subtipos específicos puede variar por cambios en el estilo de vida, infecciones, trastornos inmunológicos, consumo de medicamentos, genética, raza, antecedentes familiares y factores ocupacionales, entre otras causas.^{7,8}

Entre los subtipos de linfoma no Hodgkin que afectan a las células B, el linfoma difuso de células B grandes es el más común, ya que representa alrededor del 30% de todos los casos

en adultos.^{4,9} Por otro lado, el linfoma folicular representa el 22% de los linfomas no Hodgkin que afectan a las células B.⁴

El porcentaje de pacientes que padecen una enfermedad recidivante o resistente es alrededor del 45 al 50% en el caso del linfoma difuso de células B grandes.¹⁰ En el caso del linfoma folicular, la mayoría de los pacientes tendrán recaídas, con un aproximado del 20% de los pacientes en los primeros 24 meses.¹¹ En ambos casos, el paciente progresa en su enfermedad después de la primera línea de tratamiento con quimio-inmunoterapia con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y un aCD20, ya sea rituximab u obinutuzumab.^{10,11,12}

Conocer la incidencia del linfoma no Hodgkin, especialmente en sus dos subtipos principales, es relevante para las instituciones de salud en cuanto al proceso de asignar recursos humanos, infraestructura, recursos de laboratorio y tratamientos, así como para evaluar el costo de la terapia.¹³ Por esta razón, el objetivo de este estudio fue determinar la incidencia de los dos tipos más frecuentes del linfoma no Hodgkin (linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular) y la existencia de una enfermedad recidivante o resistente en los hospitales principales de tres países de Centroamérica y el Caribe: República Dominicana, Guatemala y Panamá de 2014 a 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional y de cohortes, realizado en hospitales nacionales de referencia para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de tres países de Centroamérica y el Caribe: República Dominicana, Guatemala y Panamá, durante un periodo observacional que varió de enero de 2014 a diciembre de 2018.

Los investigadores del Instituto Oncológico Nacional (hematología), del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, del Hospital Roosevelt en Guatemala, del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid (servicio de hematología), del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares y del Hospital Salvador B Gautier revisaron sus registros médicos para identificar a la población elegible: pacientes de 18 años o más con diagnóstico histológico de linfoma no Hodgkin oficialmente registrado en el sistema de información de cada país seleccionado, entre enero de 2014 y diciembre de 2018. Solo se consideraron los casos de nuevo diagnóstico, y de éstos los que cumplieran condición de recaída o resistencia, durante el periodo de 2014 a 2018. No se incluyeron los casos diagnosticados de linfoma no Hodgkin en residentes no permanentes de los países seleccionados (casos importados).

Se recogieron los datos demográficos y clínicos de los registros electrónicos de los pacientes de forma retrospectiva (del 15 de mayo de 2019 al 3 de octubre de 2020) y se analizaron en junio de 2022.

El objetivo principal del estudio fue determinar la incidencia de los dos tipos más frecuentes del linfoma no Hodgkin (linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular) y la existencia de una enfermedad recidivante o resistente en los hospitales principales de República Dominicana, Guatemala y Panamá de 2014 a 2018.

Los objetivos secundarios fueron describir las características demográficas (edad, sexo y lugar de residencia) de los pacientes con linfoma folicular y linfoma difuso de células B grandes; determinar la incidencia específica por sexo, edad y país de los pacientes con linfoma folicular y linfoma difuso de células B grandes y el porcentaje de enfermedad recidivante o resistente; determinar la tasa de incidencia anual del linfoma folicu-

lar y el linfoma difuso de células B grandes; determinar el porcentaje de casos de linfoma folicular y linfoma difuso de células B grandes que manifestaron una enfermedad recidivante o resistente; determinar el tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con linfoma folicular o linfoma difuso de células B grandes en quienes padecieron enfermedad recidivante o resistente.

Variables

Las variables principales del estudio fueron la fecha del diagnóstico clínico y el tipo de linfoma no Hodgkin según la evaluación patológica local. Las variables secundarias fueron el tipo de prueba confirmatoria, el país, el estado de residencia, el sexo, la enfermedad recidivante o resistente durante el periodo observacional del estudio, la primera línea de tratamiento, la fecha registrada de la enfermedad recidivante o resistente, el tratamiento de segunda línea y tratamiento posterior al momento de la revisión en los casos de enfermedad recidivante o resistente tanto para linfoma folicular como para linfoma difuso de células B grandes.

Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas para presentar los resultados. Se describieron las variables cualitativas mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se describieron por medio de la estimación de medias y desviación estándar.

Se analizó el cálculo de la tasa de incidencia global anual de la enfermedad y el porcentaje de casos de recidivante o resistente en pacientes con linfoma folicular o linfoma difuso de células B grandes que se diagnosticaron entre 2014 y 2018 en los países seleccionados. La tasa de incidencia se ajustó por edad según la distribución global de la población que definió la OMS y se utilizó el método de estandarización directa

descrito por Breslow y Day.¹⁴ El denominador que se usó para calcular la incidencia fue el total anual de la población adulta cubierta por cada hospital por país. El denominador que se utilizó para calcular el porcentaje de recidivante o resistente fue el número total de casos diagnosticados de linfoma folicular o linfoma difuso de células B grandes en cada país. Se estimó un intervalo de confianza del 95% para todos los cálculos.

Se realizaron la gestión de datos y el análisis estadístico por medio del programa estadístico R (versión 4.0.2).

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se identificaron y se incluyeron 443 pacientes con linfoma no Hodgkin en el estudio entre los tres países evaluados; 254 pacientes en Panamá, 127 pacientes en República Dominicana y 62 pacientes en Guatemala. En general, la edad media (DE) de los pacientes incluidos al momento del diagnóstico fue de 56.2 ± 16.9 años. El 54% de los pacientes eran varones y la distribución étnica mostró que el 97.3% de los pacientes eran hispanos. Las características de los pacientes se resumen en el **Cuadro 1**.

La distribución de los pacientes según la línea de tratamiento evidenció que la primera línea fue la más frecuente para el total de casos de linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular con un 79% en todos los países. Por otra parte, la distribución según una enfermedad recidivante o resistente evidenciada alcanzó el 15.1% (67/443) en la población total. **Cuadro 2**

El linfoma difuso de células B grandes fue el tipo más frecuente de linfoma no Hodgkin que se diagnosticó, el cual representó un 83% (366/443) del total de casos; Guatemala fue el país con menor porcentaje de pacientes (68%). El 11% de los

Cuadro 1. Características de los pacientes con linfoma no Hodgkin

Características	Global N = 443 (%)	República Dominicana N = 127 (%)	Guatemala N = 62 (%)	Panamá N = 254 (%)
Sexo				
Masculino	239 (54)	65 (51)	31 (50)	143 (56)
Femenino	204 (46)	62 (49)	31 (50)	111 (44)
Edad en años, media (DE)	56.2 (16.9)	52.3 (15.6)	58.6 (16.7)	57.6 (17.3)
Etnicidad				
Hispano o latino	431 (97.3)	122 (96.1)	62 (100)	247 (97.2)
No hispano o latino	4 (0.9)	1 (0.8)	0	3 (1.2)
No se reportó	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)
Desconocido	7 (1.6)	4 (3.1)	0	3 (1.2)
Nombre del centro				
Instituto Oncológico Nacional (hematología)	199 (45)	0	0	199 (78)
Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter	94 (21)	94 (74)	0	0
Hospital Roosevelt, Guatemala	62 (14)	0	62 (100)	0
Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid Servicio de Hematología	55 (12)	0	0	55 (22)
Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (Incart)	29 (6.5)	29 (23)	0	0
Hospital Salvador B Gautier	4 (0.9)	4 (3.1)	0	0

pacientes de la población total manifestaron un linfoma difuso de células B grandes recidivante o resistente y la distribución por país mostró un 5.5% en República Dominicana, 21% en Guatemala y un 11.4% en Panamá; el 7.2% de los pacientes se encontraban en 2L y el mayor porcentaje se ubicó en Guatemala (17.7%). En el caso del tratamiento de 3L, el 2.1% del total de pacientes se encontraban en esta línea y solo con los pacientes que mostró Panamá (3.5%; **Cuadro 2**). Las diversas limitaciones para la realización del trasplante autólogo de médula ósea en República Dominicana y Guatemala podrían estar influyendo en la 3L.

En el caso del linfoma folicular, el diagnóstico fue del 17% en la población total y Guatemala mostró el mayor porcentaje de este tipo (32%; **Cuadro 2**). La enfermedad del linfoma folicular recidivante o resistente estuvo presente en el

4.1% de los pacientes de la población total con distribución por país del 3.9% en República Dominicana, del 6.4% en Guatemala y del 3.5% en Panamá; el 3% de los pacientes estaban en 2L y el mayor porcentaje se ubicó en Guatemala (4.8%). Los tratamientos de 3L se administraron al 0.2% de los pacientes de la población total y solo con los pacientes que mostró Guatemala (1.6%). **Cuadro 2**

El **Cuadro 2** resume la distribución de los pacientes según la línea de tratamiento y el tipo de linfoma no Hodgkin.

Tratamiento del linfoma difuso de células B grandes

El tratamiento más común que se administró a la población general durante el 1L fue R-CHOP (67.5%), seguido por CHOP (14.5%). La dis-

Cuadro 2. Distribución de los casos de linfoma no Hodgkin según el tipo, la prueba confirmatoria realizada, el estado de la enfermedad y la línea de tratamiento por tipo de linfoma y por país

Características	Global N = 443 (%)	República Dominicana N = 127 (%)	Guatemala N = 62 (%)	Panamá N = 254 (%)
Tipos de linfoma no Hodgkin				
Linfoma difuso de células B grandes	366 (83)	109 (86)	42 (68)	215 (85)
Linfoma folicular	77 (17)	18 (14)	20 (32)	39 (15)
Tipo de prueba confirmatoria realizada				
Aspirado de médula ósea	5 (1.1)	1 (0.8)	0	4 (1.6)
Escaneo por TC	5 (1.1)	0	5 (8.1)	0
Otra	433 (98)	126 (99)	57 (92)	250 (98.4)
1L de enfermedad				
Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)	283 (63.9)	59 (46.5)	40 (64.5)	184 (72.4)
Linfoma folicular (LF)	67 (15.1)	14 (11)	19 (30.6)	34 (18.5)
Total. de 1L (LDCBG + LF)	350 (79)	73 (57.5)	59 (95.2)	218 (85.8)
Enfermedad recidivante o resistente				
No	286 (64.6)	66 (75)	42 (52)	180 (72)
Sí	67 (15.1)	12 (9.4)	17 (27.4)	38 (15)
Desconocido	90 (20.3)	51 (40.2)	3 (4.8)	36 (14.2)
Enfermedad linfoma difuso de células B grandes recidivante o resistente				
Línea de tratamiento	49 (11)	7 (5.5)	13 (21)	29 (11.4)
Segunda	32 (7.2)	7 (5.5)	11 (17.7)	14 (5.5)
Tercera	9 (2.1)	0	0	9 (3.5)
Cuarta	6 (1.3)	0	2 (3.2)	4 (1.6)
Quinta	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)
Desconocido	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)
Enfermedad linfoma folicular recidivante o resistente				
Línea de tratamiento	18 (4.1)	5 (3.9)	4 (6.4)	9 (3.5)
Segunda	13 (3)	3 (2.4)	3 (4.8)	7 (2.8)
Tercera	1 (0.2)	0	1 (1.6)	0
Cuarta	1 (0.2)	0	0	1 (0.4)
Quinta	0	0	0	0
Desconocido	3 (0.7)	2 (1.6)	0	1 (0.4)

tribución por países mostró que se administró R-CHOP al 91.5% de los casos en República Dominicana y al 73.9% en Panamá; sin embargo, CHOP fue la primera opción en Guatemala con

un 92.5% de los casos. En cuanto al tratamiento de 2L, el más común que se administró fue ICE con un 14.3% de la población total, seguido por RICE (12.2%) y RB (12.2%). La primera opción

de 3L fue RICE (25%), seguido por RDHAP (12.5%), REPOCH (12.5%) y GEMOX (12.5%). El tratamiento indicado como primera opción de tratamiento de 4L en todos los países fue ESHAP (28.6%), luego GDHAP (14.3%), ICE (14.3%), RGEMOX (14.3%) y GEMOX más DEXA (14.3%).

Cuadro 3

Los porcentajes de cada tratamiento en la población general y la distribución por países se resumen en el **Cuadro 3**.

Tratamiento del linfoma folicular

El tratamiento más común que se administró a la población general durante el 1L fue R-CHOP (47.8%), seguido por CHOP (22.4%). La distribución por países mostró que se administró R-CHOP al 92.9% de los casos en República Dominicana y al 55.9% en Panamá; sin embargo, CHOP fue la primera opción en Guatemala con un 78.9% de los casos. En cuanto al tratamiento de 2L, el más común que se administró a la población total fue RB con un 27.8%, seguido por R (22.2%) e ICE (16.7%). La primera opción de 3L fue DHAP e ICE (50.0%) respectivamente. **Cuadro 3**

Los porcentajes de cada tratamiento en la población general y la distribución por países se resumen en el **Cuadro 3**.

Incidencia del linfoma no Hodgkin

La tasa bruta de incidencia global del linfoma no Hodgkin por país y por tipo fue de 5.9 por cada 100,000 personas en Panamá, de 1.4 por cada 100,000 personas en República Dominicana y de 0.4 por cada 100,000 personas en Guatemala. La incidencia ajustada por edad alcanzó 5.7 (IC95%: 5.0-6.5) por cada 100,000 personas en Panamá, 1.6 (IC95%: 1.3-1.9) por cada 100,000 personas en República Dominicana y 0.5 (IC95%: 0.4-0.7) por cada 100,000 personas en Guatemala. **Figura 1**

El linfoma difuso de células B grandes mostró una tasa bruta de incidencia global de 5.0 por cada 100,000 personas en Panamá, 1.2 por cada 100,000 personas en República Dominicana, y 0.2 por cada 100,000 personas en Guatemala. La tasa de incidencia ajustada por edad de linfoma difuso de células B grandes por país registró 4.8 (IC95%: 4.2-5.5) por cada 100,000 personas en Panamá, 1.3 (IC95%: 1.1-1.6) por cada 100,000 personas en República Dominicana y 0.4 (IC95%: 0.3-0.5) por cada 100,000 personas en Guatemala (**Figura 1**). La tasa bruta de incidencia del linfoma folicular fue de 0.9 por cada 100,000 personas en Panamá, 0.2 por cada 100,000 personas en República Dominicana y 0.1 por cada 100,000 personas en Guatemala. La tasa de incidencia ajustada por edad de linfoma folicular fue de 0.9 (IC95%: 5.0-1.2) por cada 100,000 personas en Panamá, 0.2 (IC95%: 0.1-0.4) por cada 100,000 personas en República Dominicana y 0.2 (IC95%: 0.1-0.3) por cada 100,000 personas en Guatemala. **Figura 1**

La estimación de la tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin por país evidenció que todos los países mostraron tasas anuales relativamente estables, con intervalo entre 0.2 y 0.3 por cada 100,000 personas durante los años estudiados en República Dominicana, entre 0.1 y 0.2 por cada 100,000 personas en Guatemala y entre 0.5 y 0.7 por cada 100,000 personas en Panamá. La tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma no Hodgkin en Panamá fue la más elevada, que fue de casi el doble en comparación con el mismo indicador en República Dominicana y Guatemala. **Figura 2**

La tasa de incidencia del linfoma no Hodgkin por grupos de edad evidenció aumento con la edad, con incidencia elevada en el grupo de mayores de 50 años. Panamá tuvo incidencia elevada en todos los grupos de edad en comparación con la de República Dominicana y la de Guatemala. Guatemala y Panamá mostraron la

Cuadro 3. Fármacos indicados en cada línea de tratamiento para el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular

Esquema de quimioterapia, núm. (%)	Global	República Dominicana	Guatemala	Panamá
Linfoma difuso de células B grandes				
Tratamiento de 1L	N = 283 (%)	N = 59 (%)	N = 40 (%)	N = 184 (%)
RCHOP	191 (67.5)	54 (91.5)	1 (2.5)	136 (73.9)
CHOP	41 (14.5)	0	37 (92.5)	4 (2.2)
Tratamiento de 2L	N = 49 (%)	N = 7 (%)	N = 13 (%)	N = 29 (%)
ICE	7 (14.3)	0	7 (53.8)	0
RICE	6 (12.2)	1 (14.3)	1 (7.7)	4 (13.8)
RB	6 (12.2)	3 (42.9)	0	3 (10.3)
Tratamiento de 3L	N = 16 (%)	N = 0 (%)	N = 2 (%)	N = 14 (%)
RICE	4 (25)	0	0	4 (28.6)
RDHAP	2 (12.5)	0	0	2 (14.3)
REPOCH	2 (12.5)	0	0	2 (14.3)
GEMOX	2 (12.5)	0	2 (100)	0
Tratamiento de 4L	N = 7 (%)	N = 0 (%)	N = 2 (%)	N = 5 (%)
ESHAP	2 (28.6)	0	2 (100)	0
GDHAP	1 (14.3)	0	0	1 (20)
ICE	1 (14.3)	0	0	1 (20)
RGEMOX	1 (14.3)	0	0	1 (20)
GEMOX+DEXA	1 (14.3)	0	0	1 (20)
Tratamiento de 5L	N = 1 (%)	N = 0 (%)	N = 0 (%)	N = 1 (%)
RPOLAB	1 (100%)	0	0	1 (100%)
Linfoma folicular				
Tratamiento de 1L	N = 67 (%)	N = 14 (%)	N = 19 (%)	N = 34 (%)
RCHOP	32 (47.8)	13 (92.9)	0	19 (55.9)
CHOP	15 (22.4)	0	15 (78.9)	0
RCVP	12 (17.9)	0	0	12 (35.3)
Tratamiento de 2L	N = 18 (%)	N = 5 (%)	N = 4 (%)	N = 9 (%)
RB	5 (27.8)	1 (20)	0	4 (44.4)
R	4 (22.2)	2 (40)	1 (25)	1 (11.1)
ICE	3 (16.7)	0	2 (50)	1 (11.1)
Tratamiento de 3L	N = 2 (%)	N = 0 (%)	N = 1 (%)	N = 1 (%)
DHAP	1 (50)	0	0	1 (100)
ICE	1 (50)	0	1 (100)	0

Esquemas administrados en menos del 10% de los pacientes.

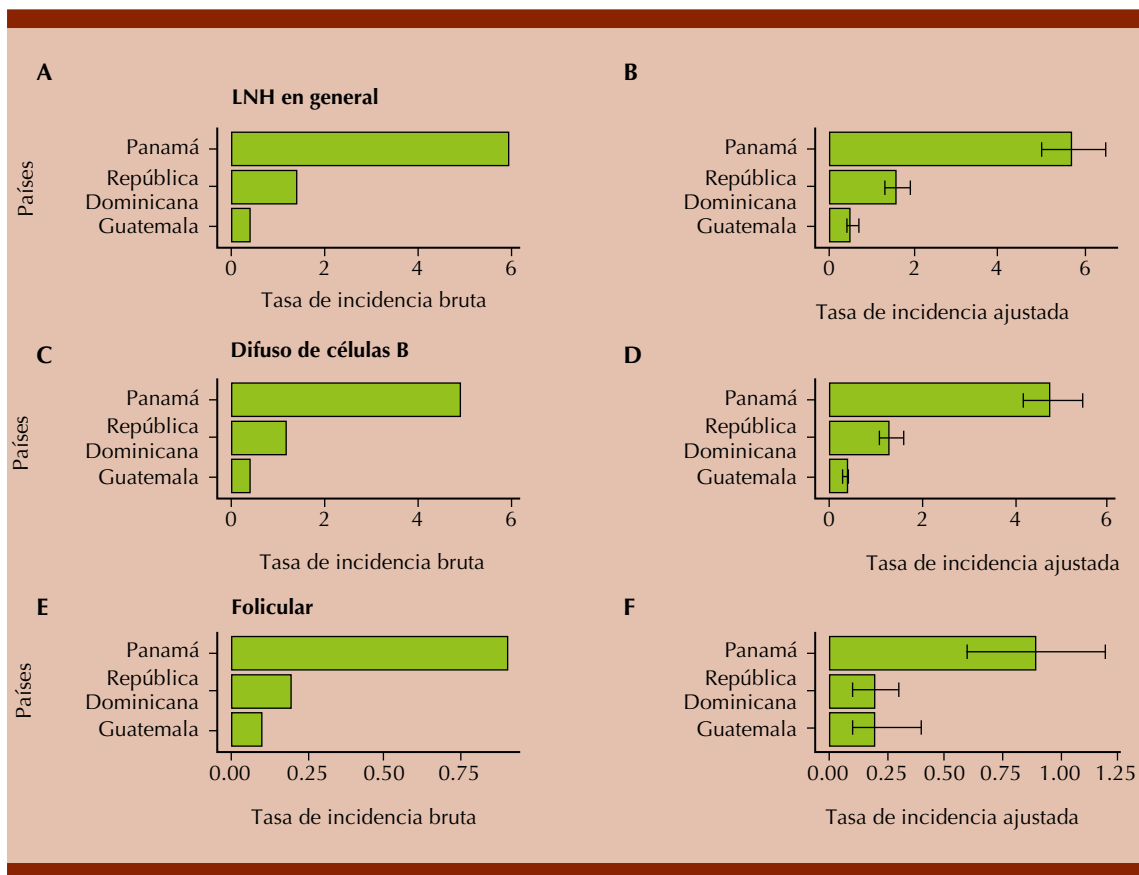


Figura 1. Tasa bruta de incidencia y ajustada por edad (por cada 100,000 personas) del linfoma no Hodgkin en general y tipos por país.

A. Tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas). **B.** Tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) [IC95%]. **C.** Tasa bruta de incidencia del linfoma difuso de células B grandes (por cada 100,000 personas). **D.** Tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma difuso de células B grandes (por cada 100,000 personas) [IC95%]. **E.** Tasa bruta de incidencia del linfoma folicular (por cada 100,000 personas). **F.** Tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma folicular (por cada 100,000 personas) [IC95%].

mayor incidencia en el grupo de 80 años y más. En República Dominicana, la mayor incidencia se observó en el grupo etario de 60 a 69 años.

Figura 3

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran similitudes con el conocimiento actual de la enfermedad del linfoma no Hodgkin, principalmente con la

frecuencia de distribución entre los sexos que muestra un porcentaje global del 54% de hombres. Las estadísticas mundiales del linfoma no Hodgkin divulgadas indican que afecta de forma predominante a la población masculina en el 55% de los casos.⁶ Es verdad que Guatemala tuvo un 50% de cada sexo con un tamaño de muestra menor, pero los porcentajes se asemejan a los conocidos a medida que la muestra aumenta en los otros dos países. Además, se observaron

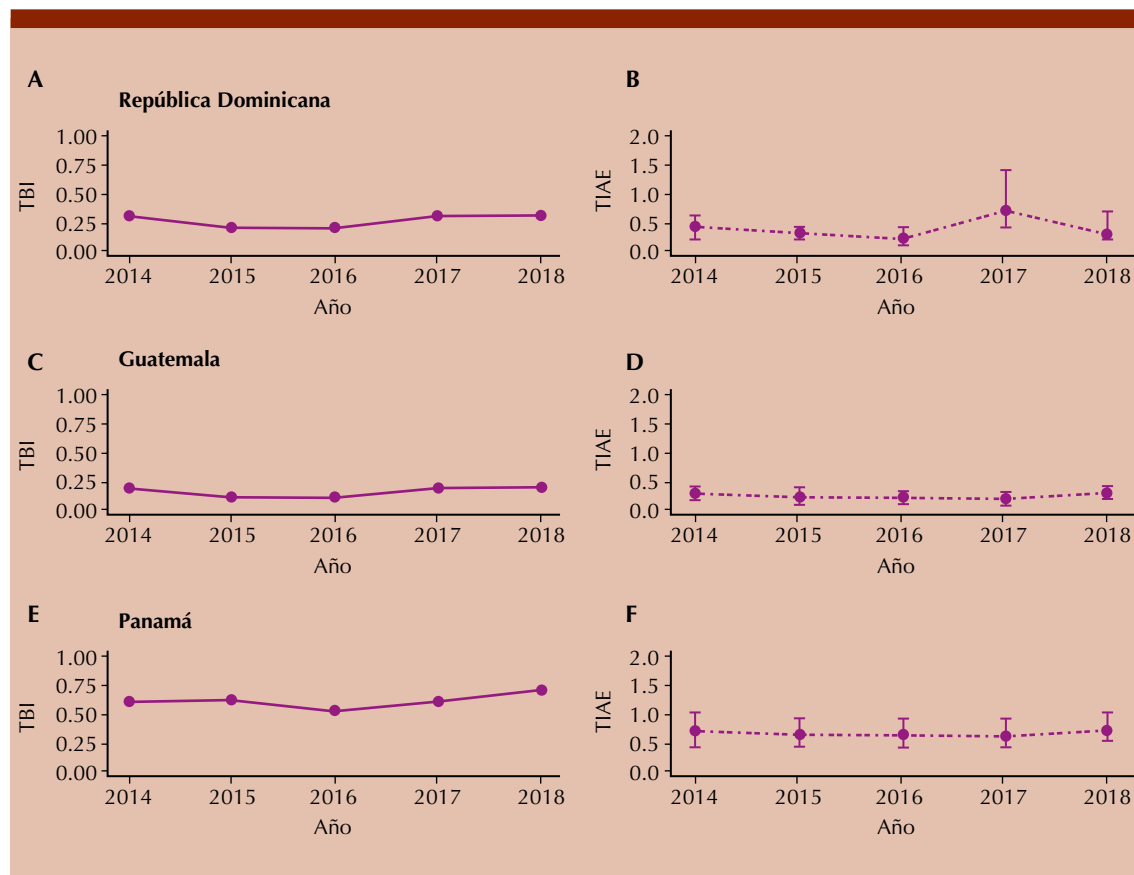


Figura 2. Tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin y ajustada por edad (por cada 100,000 personas) por país y año.

TBI: tasa bruta de incidencia (por cada 100,000 personas).

TIAE: tasa de incidencia ajustada por edad (por cada 100,000 personas).

A. Tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) en República Dominicana.

B. Tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) [IC95%] en República Dominicana.

C. Tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) en Guatemala.

D. Tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) [IC95%] en Guatemala.

E. Tasa bruta de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) en Panamá.

F. Tasa de incidencia ajustada por edad del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) [IC95%] en Panamá.

resultados similares en América Latina y el Caribe (55.5%) y en otros continentes, como Europa, América del Norte y África.⁶

La edad al momento del diagnóstico mostró discrepancia entre nuestros resultados y el conocimiento establecido. El envejecimiento es

un factor de riesgo fuerte de linfoma y el diagnóstico está establecido en la sexta década.^{15,16}

En nuestro estudio, la edad media al momento del diagnóstico fue de 56.2 años en el total de pacientes, con 52.3, 57.6 y 58.6 años en República Dominicana, Panamá y Guatemala, respectivamente; es decir, casi 10 años menos

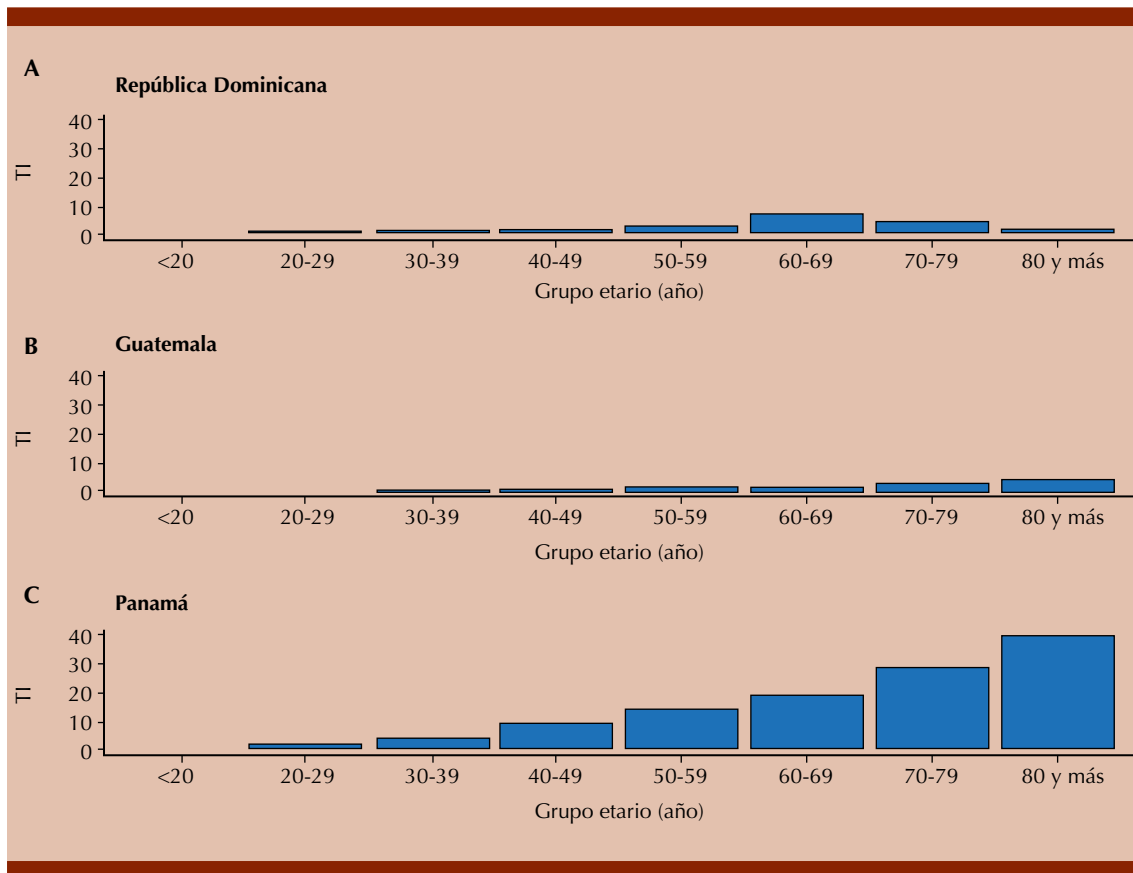


Figura 3. Tasa de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100000 personas) por grupo etario y país. TI: tasa de incidencia (por cada 100,000 personas).

A. Tasa de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) por grupos etarios en República Dominicana. **B.** Tasa de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) por grupos etarios en Guatemala. **C.** Tasa de incidencia del linfoma no Hodgkin (por cada 100,000 personas) por grupos etarios en Panamá.

que el diagnóstico mundial. Éste es un hallazgo muy relevante para la región de Centroamérica y el Caribe porque estas enfermedades se están diagnosticando en personas cada vez más jóvenes, cuando se pensaba que era una enfermedad que ocurría a los 60 años o más. Esta conclusión podría tener una asignación regional. En este sentido, la mediana de edad al momento del diagnóstico en América del Sur y Centroamérica es de 56 y 58 años, respectivamente, excepto en Chile, que tiene una media de edad de 62 años.¹⁷⁻²² Una posible explicación de esta edad

menor al momento del diagnóstico podría deberse a infecciones endémicas y exposiciones ambientales en América Latina.³ En este sentido, se ha reportado asociación entre varios virus y el linfoma no Hodgkin.²³ Además, se ha observado alta prevalencia del virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1, por sus siglas en inglés) en la región del Caribe.²⁴

En cuanto a los porcentajes de los tipos de linfoma no Hodgkin analizados, el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular corres-

pondieron a un 83% y un 17%, respectivamente en la población total. Nuestros datos coinciden con los publicados anteriormente, con porcentajes del 80% en el caso del linfoma difuso de células B grandes⁹ y del 22% en el de linfoma folicular.^{4,25} Nuestros datos por países fueron similares a los reportados, con excepción de Guatemala, cuyo porcentaje de linfoma difuso de células B grandes fue menor (68%), pero el de linfoma folicular fue mayor (32%). Esto podría explicarse a una menor transformación de linfoma folicular a linfoma difuso de células B grandes, lo que ocurre entre el 10 y el 70% de los pacientes con el tiempo,²⁶ lo que indica que el tratamiento de primera línea contra linfoma folicular funciona en Guatemala (30.6%) con respecto a los otros dos países que mostraron la mitad de los porcentajes de pacientes en primera línea. Por otro lado, otra posible explicación de estos resultados en Guatemala podría ser el diagnóstico tardío, subregistro o infradiagnóstico de la transformación histológica de linfoma folicular a linfoma difuso de células B grandes.³

Con respecto a la enfermedad linfoma no Hodgkin recidivante o resistente, la distribución fue del 15.1% en la población total, siendo ligeramente inferior a lo que está publicado en diferentes partes del mundo, como Estados Unidos y Europa (20 a 50%).^{10,27,28} Como se indicó anteriormente, la primera línea fue el tratamiento más frecuente; sin embargo, los porcentajes de pacientes en las líneas subsiguientes fueron menores porque, desafortunadamente, la supervivencia global disminuye una vez que el paciente llega a la tercera línea.²⁷

Los porcentajes de enfermedad recidivante o resistente fueron del 11% en linfoma difuso de células B grandes y del 4.1% en linfoma folicular respecto de la población total. La primera elección de tratamiento en 1L en ambas enfermedades fue R-CHOP seguida por CHOP. Estas elecciones de tratamiento y las líneas

adicionales corresponden a la recomendación propuesta por las guías principales para tratar ambas enfermedades.^{12,29}

En cuanto a la incidencia de linfoma no Hodgkin en los tres países analizados, tanto la incidencia bruta (de 5.9 a 0.4 por cada 100,000 personas) como la ajustada por edad (de 5.7 a 0.5 por cada 100,000 personas) fueron menores que las reportadas por Globocan en otros países sudamericanos que variaban entre 7.0 y 9.9 por cada 100,000 personas, como Uruguay y Colombia,³⁰ aunque similares a las de los países de Centroamérica.³¹ A pesar de ello, nuestra incidencia ajustada es la mitad de la estimada en América del Norte³² y similar a la reportada en Europa en su conjunto.³³ Además, la incidencia ajustada por edad y en ambos tipos de linfoma no Hodgkin, el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular fueron menores que las publicadas para ambos tipos en otras regiones del mundo.^{16,29,30} Estas diferencias de incidencia podrían atribuirse a una heterogeneidad etiológica del linfoma no Hodgkin asociada con una considerable variabilidad geográfica y temporal mundial debido a diferentes factores de riesgo.³

En cuanto a la variabilidad temporal, nuestra tasa bruta de incidencia por país mostró una tasa anual estable en los tres países durante el periodo comprendido entre 2014 y 2018 (de 0.2 a 0.3 por cada 100,000 personas en República Dominicana, de 0.1 a 0.2 por cada 100,000 en Guatemala y de 0.5 a 0.7 por cada 100,000 personas en Panamá). Nuestros hallazgos mostraron una tasa de incidencia ajustada por edad dos veces mayor en Panamá con respecto a República Dominicana y Guatemala. Estas diferencias podrían deberse a un infradiagnóstico en los otros dos países debido a factores educativos o económicos, inherentes a cada país, que impiden el acceso de las personas a los servicios sanitarios. Se publicó que la incidencia del linfoma no Hodgkin se relaciona de manera positiva con el índice

de desarrollo humano (IDH) de cada país.³ En este sentido, según el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, Panamá tiene un IDH muy alto (ocupa la posición 57), seguido por República Dominicana en la posición 88 con IDH alto y finalmente Guatemala en la posición 137 con IDH medio.³¹

Por último, la incidencia de linfoma no Hodgkin por grupos de edad evidenció aumento con la edad, con incidencia elevada en el grupo etario mayor de 50 años según los datos del linfoma no Hodgkin de Globocan.³⁴ En nuestro análisis, Panamá mostró una incidencia elevada en todos los grupos de edad en comparación con República Dominicana. Estos resultados corresponden a lo expuesto anteriormente sobre la incidencia ajustada por edad.

CONCLUSIONES

Nuestra población de Centroamérica y el Caribe mostró características de enfermedad similares en términos del porcentaje de linfoma no Hodgkin por sexo y de linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular según los datos mundiales. En el caso del linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular, la primera opción de tratamiento corresponde a la recomendación propuesta por las principales guías clínicas. A pesar de esto, la necesidad de mejores terapias continúa, ya que, tanto en el linfoma folicular como en el linfoma difuso, los pacientes siguen recayendo y algunos llegan a líneas muy avanzadas donde posiblemente ya acumularon toxicidad debido a los tratamientos. Curar a los pacientes con linfoma difuso y retrasar la recaída el mayor tiempo posible en el caso de linfoma folicular sigue representando una necesidad. Aunque la incidencia del linfoma no Hodgkin es menor en Centroamérica y el Caribe que en otras partes del mundo, la edad al momento del diagnóstico es 10 años menor que en otras regiones, lo cual podría deberse a infecciones endémicas

y exposiciones ambientales. Por último, la tasa de incidencia ajustada por edad en Panamá fue más alta que en República Dominicana y Guatemala posiblemente debido a un infradiagnóstico causado por factores educativos o económicos inherentes a cada país.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer la participación de los siguientes coinvestigadores en este estudio: Dr. Al Ávila del Instituto Oncológico Nacional de Hematología, Dra. Liz Herrera del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid, Servicio de Hematología, ambos en Panamá.

Adicionalmente, Dra. Patricia Álvarez del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares, Dra. Apolina Ayala del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Dra. Clara Balcácer del Hospital Salvador B Gautier de República Dominicana, Dra. Diana Escobar del Hospital Roosevelt en Guatemala.

Por último, agradecemos al Dr. Roy Wong por su aporte en el análisis y a Lidesec S.L. por su soporte en la redacción del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017; 390 (10091): 298-310. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International agency for research on cancer. Lyon; 2008.
3. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2019; 30 (5): 489-99. doi: 10.1007/s10552-019-01155-5. Epub 2019 Mar 20.
4. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Anand-Padala S. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci (Basel)* 2021; 9 (1): 5. doi: 10.3390/medsci9010005.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/: National Cancer Institute. Bethesda, MD.

6. GLOBOCAN. Estimated number of new cases in 2020, non-Hodgkin lymphoma, both sexes, all ages https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=12022
7. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 2015; 126 (20): 2265-73. doi: 10.1182/blood-2015-04-537498.
8. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 2014 (48): 130-44. doi: 10.1093/jncimonographs/igu013.
9. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021; 384 (9): 842-58. doi: 10.1056/NEJMra2027612.
10. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021; 96 (5): 617-29. doi: 10.1002/ajh.26151.
11. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, Younes A, et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5 (1): 83. doi: 10.1038/s41572-019-0132-x.
12. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32 (3): 298-308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008.
13. Prica A, Hay AE, Crump M, et al. Evaluating the indirect costs of care associated with salvage chemotherapy for relapsed and refractory aggressive-histology lymphoma: A subset analysis of the Canadian Cancer Trials Group (CCTG) LY.12 Clinical Trial. *Curr Oncol* 2021; 28 (2): 1256-61. doi: 10.3390/curroncol28020119.
14. Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research: The Design and Analysis of Cohort Studies. 1st US-1st Printing edition. Lyon: Oxford University Press, Incorporated; 1988: 418.
15. Cancer.org. Factores de riesgo para el linfoma no Hodgkin <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>2022.
16. Lewis WD, Lilly S, Jones KL. Lymphoma: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2020; 101 (1): 34-41.
17. Cabrera ME, Martinez V, Nathwani BN, Muller-Hermelink H, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Chile: a review of 207 consecutive adult cases by a panel of five expert hematopathologists. *Leuk Lymphoma* 2012; 53 (7): 1311-7. doi: 10.3109/10428194.2012.654471.
18. Dotlic S, Perry AM, Petrusevska G, Fetica B, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in South-eastern Europe: review of 632 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. *Br J Haematol* 2015; 171 (3): 366-72. doi: 10.1111/bjh.13586.
19. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 2012; 120 (24): 4795-801. doi: 10.1182/blood-2012-07-440073.
20. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107 (1): 265-76. doi: 10.1182/blood-2005-06-2508.
21. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan K, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the Far East: review of 730 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. *Ann Hematol* 2016; 95 (2): 245-51. doi: 10.1007/s00277-015-2543-4.
22. Perry AM, Perner Y, Diebold J, Nathwani BN, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Southern Africa: review of 487 cases from The International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Br J Haematol* 2016; 172 (5): 716-23. doi: 10.1111/bjh.13885.
23. Kim H, Shin AR, Chung HH, Kim MK, et al. Recent trends in hepatitis B virus infection in the general Korean population. *Korean J Intern Med* 2013; 28 (4): 413-9. doi: 10.3904/kjim.2013.28.4.413.
24. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005; 24 (39): 6058-68. doi: 10.1038/sj.onc.1208968.
25. Cancer.net. Linfoma no Hodgkin: Subtipos de LNH <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/linfoma-no-hodgkin/subtipos-de-lnh#:~:text=El%20linfoma%20mediast%C3%ADnico%20primario%20de,con%20LNH%20tienen%20este%20subtipo.2021>.
26. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2020; 95 (3): 316-27. doi: 10.1002/ajh.25696.
27. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma* 2022; 63 (1): 54-63. doi: 10.1080/10428194.2021.1975188.
28. Purdum A, Tieu R, Reddy SR, Broder MS. Direct costs associated with relapsed diffuse large B-cell lymphoma therapies. *Oncologist* 2019; 24 (9): 1229-36. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0490.
29. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94 (5): 604-16. doi: 10.1002/ajh.25460.
30. Luminari S, Cesaretti M, Rashid I, Mammi C, et al. Incidence, clinical characteristics and survival of malignant lymphomas: a population-based study from a cancer registry in northern Italy. *Hematol Oncol* 2007; 25 (4): 189-97. <https://doi.org/10.1002/hon.826>.
31. United Nations Development Programme. Human development programme index (HDI). Available from: <http://hdr.undp.org/en/content/human-development-index-hdi>. 2017.

32. GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, non-Hodgkin lymphoma, both sexes, all ages, North America https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=3&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D2022
33. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116 (19): 3724-34. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
34. GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, non-Hodgkin lymphoma, both sexes, all ages https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=2&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_list=32,44,52,84,68,76,152,170,188,192,214,218,222,312,474,254,320,328,332,340,388,484,558,591,600,604,630,662,740,780,858,862&population_group_globocan_id=9042022

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i3.8121

Efectos y tratamiento de la anemia perniciosa en la salud del adulto mayor

Effects and treatment of pernicious anemia in the health of the elderly.

Lizbeth Morales-Castillejos,¹ María de la Cruz Cardoso-Reyes²

Resumen

OBJETIVO: Determinar los efectos de la anemia perniciosa en los adultos mayores.

METODOLOGÍA: Búsqueda sistemática de artículos originales según las indicaciones propuestas en la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*); las bases de datos consultadas fueron PubMed, MediciLatina, Nutrition Reference Center, Sage Journals, Apa PsycNet, Eric y Food Science Source, con los ordenadores booleanos AND y OR, bajo las palabras clave *Anemia perniciosa*, *Efectos*, *Tratamiento* y *Adultos mayores*, sustentados en MeSH (*Medical Subject Heading*) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud). Las búsquedas fueron en español e inglés, durante mayo y junio de 2021.

RESULTADOS: Se encontraron 458 ítems, 379 de éstos se eliminaron debido a criterios de no inclusión, inconsistencias, artículos no disponibles en texto completo y otras razones (instrumentos inválidos); se incluyeron y analizaron 30 ítems. Los efectos de la anemia perniciosa en adultos mayores encontrados en estos estudios fueron: déficit cognitivo leve y síndrome demencial, depresión, complicaciones neoplásicas, anemia mielopltísica y tromboembolismo venoso.

CONCLUSIONES: De acuerdo con la revisión de los estudios, destacan diversos factores que están implicados en la afectación en el rendimiento de los adultos mayores, especialmente cuando se asocian con deficiencia cognitiva, lo que resulta en discapacidad significativa y reducción en la calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Anemia perniciosa; vitamina B; adulto mayor; MeSH.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the effects of pernicious anemia in elderly.

METHODOLOGY: A systematic search of original articles was carried out according to the indications proposed in the PRISMA guide (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*); the databases consulted were PubMed, MediciLatina, Nutrition Reference Center, Sage Journals, Apa PsycNet, Eric and Food Science Source, with the Boolean AND and OR computers, under the keywords *Pernicious anemia*, *Effects*, *Treatment* and *Older adults*, based on MeSH (*Medical Subject Heading*) and DeCS (*Descriptors of Health Sciences*). The searches were in Spanish and English, during May and June 2021.

RESULTS: Four hundred fifty-eight items were found, 379 of these were removed due to non-inclusion criteria, inconsistencies, articles not available in full text and other reasons (invalid instruments); 30 items were included and analyzed in this study. The effects of pernicious anemia in older adults found in these studies were: mild cognitive deficit and dementia syndrome, depression, neoplastic complications, myelophthitic anemia and venous thromboembolism.

¹ Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, Hidalgo, México.

² Universidad de Puebla, Puebla, México.

Recibido: agosto 2022

Aceptado: octubre 2022

Correspondencia

Lizbeth Morales Castillejos
lizmorales0100@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Morales-Castillejos L, Cardoso-Reyes MC. Efectos y tratamiento de la anemia perniciosa en la salud del adulto mayor. Hematol Méx 2022; 23 (3): 146-158.

CONCLUSIONS: According to the review of the studies, various factors are highlighted that are involved in affecting the performance of older adults, especially when they are associated with cognitive deficiency that result in significant disability and as well as loss in the quality of life.

KEYWORDS: Pernicious anemia; Vitamin B; Elderly; MeSH.

ANTECEDENTES

El envejecimiento, como proceso universal de todos los seres vivos, implica diversas interacciones genéticas de un individuo con el medio que lo rodea y que a la larga se traduce en pérdida de funciones fisiológicas.^{1,2} El envejecimiento humano es un proceso gradual y adaptativo que se caracteriza por la disminución relativa de la respuesta homeostática como consecuencia de una serie de modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas, ocasionadas por los cambios inmanentes a la edad y al desgaste propiciado por las consecuencias del estilo de vida a lo largo de la vida de cada individuo. La vejez es una etapa que varía de acuerdo con cada sociedad y cultura. En los países en desarrollo como México, se considera el inicio de la vejez a los 60 años, mientras que en los países industrializados comienza a los 65 años.³

De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI),⁴ en 2015 la población mayor de 60 años representó el 10% y los mayores de 80 años representaron el grupo con mayor tasa de crecimiento. Además, estimaciones poblacionales indican que para 2025 las personas adultas mayores constituirán entre el 12 y el 13% de la población mexicana. Este crecimiento se desarrollará en un contexto social particular

que es desfavorable para los adultos mayores y una transición epidemiológica caracterizada por aumento en la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles.

Es frecuente que el efecto del envejecimiento en el adulto mayor sano no repercuta en la respuesta basal de órganos y aparatos. Sin embargo, cuando aparece una situación de estrés, puede revelarse una reducción de la reserva fisiológica normal, retrasándose y disminuyendo la respuesta compensadora de los sistemas.⁵ Este escenario es el que aparentemente se encuentra al momento de valorar los cambios que el envejecimiento provoca en la eritropoyesis. Aunque la anemia perniciosa no está asociada directamente con el envejecimiento, es uno de los padecimientos más comunes en este grupo etario.^{2,5} Por lo anteriormente expuesto, esta revisión tiene el objetivo de analizar los efectos de la anemia perniciosa en la salud de los adultos mayores reportados en la bibliografía.

Los cambios en estilo de vida, las comorbilidades del adulto mayor y la utilización de diversos fármacos para el tratamiento de estas comorbilidades generan disminución de la absorción de hierro, cobalamina y ácido fólico.³ Los cambios en la eritropoyesis, sin embargo, no son producto del envejecimiento, a pesar

de que la anemia es un padecimiento común en los adultos mayores y es un problema de salud global debido a su alta incidencia que va en aumento con cada década de la vida y la morbilidad y mortalidad en esta población.⁵ Al respecto, diversos estudios indican que el envejecimiento no conlleva cambios de la eritropoyesis; sin embargo, la anemia es común en los ancianos y es el trastorno hemático que más los afecta, de manera que constituye un problema de salud en este grupo etario, dada su vulnerabilidad a contraerla.^{5,6}

La prevalencia de la anemia se incrementa con la edad y según las características específicas de los ancianos; sin embargo, la deficiencia de vitamina B₁₂ en muchos casos no se identifica en las personas de la tercera edad; de acuerdo con publicaciones recientes, la prevalencia de esta deficiencia en ancianos es del 17% en otros países,¹ desafortunadamente en México hacen falta más estudios que aporten un conocimiento más comprensivo de la relación entre deficiencia de B₁₂ y su efecto en este grupo de población. Por ello, surge la necesidad de realizar esta revisión de la bibliografía, la cual pretende analizar los efectos y diferentes tratamientos prescritos en la anemia inflamatoria en adultos mayores.

La desnutrición es muy común en la población geriátrica, de causa multifactorial y con graves consecuencias. La pérdida de proteínas corporales que resulta de una ingesta insuficiente de proteínas o, bien, de un aumento de las necesidades en caso de enfermedades, es característica de la malnutrición.⁶

La anorexia en el adulto mayor es uno de muchos cambios fisiológicos que corresponden a esta etapa, reduciendo su ingesta energética y aumentando la probabilidad de desnutrición; entre los efectos que ocurren son: sarcopenia, caquexia y cambios en el tubo gastrointestinal.^{6,7}

Para diagnosticar la desnutrición en el adulto mayor, algunos estudios de metanálisis y revisiones sistemáticas reportan la utilización de la *Mini Nutritional Assessment* (MNA) como herramienta de cribado que ayuda a identificar a los ancianos desnutridos o en riesgo, se compone de 18 preguntas; una versión abreviada de este cribado que con mayor frecuencia se utiliza por ser rápida y fácil de aplicar es la MNA-SF que incluye seis componentes: pérdida de peso, apetito, movilidad, estrés psicológico, problemas neuropsicológicos e IMC.⁸ Sin embargo, el uso de la MNA no es apropiado en los casos en que la persona no es capaz de proporcionar información confiable sobre sí mismo o está recibiendo apoyo nutricional a través de la alimentación por sonda nasogástrica.⁸

Sarcopenia

La sarcopenia se define como la pérdida progresiva de masa y función del músculo esquelético relacionada con la edad, el término se deriva del griego *sarx* (carne) y *penia* (pobre); es causada por proteínas de fase aguda que se originan por el aumento de la actividad de las citocinas entre las cuales destacan PCR, IL-6, TNF- α e IL-10, éstas se producen por un cambio en la producción de la albúmina y provocan un equilibrio de nitrógeno negativo y pérdida de masa muscular.⁷

Caquexia

La caquexia se distingue por pérdida involuntaria de masa libre de grasa, es decir, músculo, órgano, tejido, piel y hueso o masa celular corporal, originada por el catabolismo, asociada con enfermedades crónicas como cáncer y EPOC.^{7,8}

Uno de los cambios en el tubo gastrointestinal que comúnmente ocurre es la disminución de la secreción del ácido gástrico y pepsina que limita el metabolismo de diversos nutrientes, como la vitamina B₁₂, hierro y las proteínas; así

como la prevalencia de *H. pilory* y gastritis atrófica.⁷ En la actualidad la definición consensuada señala que es “un síndrome metabólico complejo asociado con una enfermedad subyacente caracterizada por la pérdida de músculo con o sin masa grasa. Su característica prominente es la reducción del peso en adultos corregido por retención de líquidos o la falta de crecimiento en niños (excluyendo causas endocrinas).⁹

Deficiencias nutricionales

Los seres humanos no pueden sintetizar B₁₂ y, por tanto, dependen completamente de la ingesta dietética, los suplementos o los alimentos fortificados. La dieta de los adultos mayores generalmente se ve afectada por los factores económicos o emocionales, que a largo plazo ocasionan deficiencia en su estado nutricional, generando un efecto negativo en la salud, el funcionamiento cognitivo, físico y la calidad de vida de la población mundial que envejece.⁵

Las deficiencias de vitamina B₁₂ en conjunto con el ácido fólico son menos frecuentes y en la mayoría de los casos clínicos ocurren en combinación con la falta de hierro.⁵

La vitamina B₁₂ es un nutriente esencial para la síntesis de ADN celular. Generalmente se acepta que las necesidades diarias en adultos varían entre 1 y 2 µg al día, actualmente los estándares recomiendan de 3 a 4 g al día.²

Sin embargo, los requerimientos de energía en los ancianos suelen ser menores debido a la composición corporal alterada y la actividad física reducida. En ellos se ve la necesidad de una dieta más baja en energía, pero más densa en nutrientes.⁶

En el 10 al 15% de los ancianos con anemia se encuentran concentraciones bajas de vitamina

B₁₂, pero únicamente del 1 al 2% llegan a padecer la deficiencia por esta vitamina.^{6,7}

La ingesta reducida de alimentos y nutrientes se debe a la reducción de apetito que puede ocurrir, debido a la disminución de la percepción sensorial del gusto, la pérdida de piezas dentales y la polifarmacia. Existe evidencia de ingesta baja, absorción alterada y estado bajo de ciertas vitaminas del complejo B en los adultos mayores, las vitaminas B₁₂, B₆ y B₉ participan en el metabolismo de la homocisteína, ésta elevada se ha relacionado con enfermedades cardiovasculares, deterioro de la función cognitiva y demencia.⁷

Los alimentos que contienen concentraciones altas de B₁₂ y, a su vez, son excelente fuente son los hígados crudos de res, cerdo y pollo, contienen 52.8, 25.2 y 44.4 µg/100 g de peso húmedo, respectivamente; otros alimentos con buena fuente de B₁₂ son la leche de rumiantes, como oveja (0.71 µg/100 g de leche), vaca (0.35 µg/100 g de leche) y cabra (0.06 µg/100 g de leche). Los huevos de gallina contienen 9 µg de B₁₂ por 100 g de peso húmedo de la porción comestible, y la mayor parte de la vitamina B₁₂ se encuentra en la yema de huevo. Los alimentos vegetales no contienen vitamina B₁₂.^{8,10,11}

Los adultos mayores deben consumir la mayor parte de la vitamina B₁₂ en forma cristalina, es decir, de suplementos o, bien, alimentos enriquecidos, debido a que probablemente esta forma sea mejor absorbida por los sujetos con malabsorción de alimentos y cobalamina.¹¹

Causas

Las causas de la anemia perniciosa en el adulto mayor pueden dividirse en dos grupos de factores: los exógenos y endógenos; entre los primeros destacan la administración prolongada de inhibidores de la bomba de protones, la administración de metformina, esto debido a

Cuadro 1. Menú de administración complementaria para pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂

Desayuno	Colación 1	Comida	Colación 2	Cena
1 taza de yogurt (1.4 µg)	1 manzana 1 cucharada de camote	90 g de salmón (2.4 mg)	½ taza de arándanos 10 almendras	1 taza de papaya
1 taza de fruta cortada en cubitos		Ensalada verde 1 cucharada de arroz hervido con vegetales		120 g de queso cottage bajo en grasa (0.7 µg) 3 cucharadas de amaranto
2 rebanadas de pan de granos enteros (2.5 µg)				
90 g de atún en agua (2.5 µg)				
1 cucharada de leche desnatada (1.3 µg)				

Total de vitamina B₁₂: 8.3 µg/día.

Fuente: Santoyo-Sánchez, Aponte-Castillo, Parra-Peña, Ramos-Peña. Revista Médica del Hospital General de México 2015; 78 (3): 144-150.

que provoca antagonismo calcio-dependiente de la membrana ileal, alcoholismo crónico y cirugía bariátrica; los factores endógenos incluyen gastritis asociada con *H. pylori* o tipo B, gastritis atrófica autoinmunitaria o tipo A, y la asociación de dos haplotipos de histocompatibilidad HLA-DRB* 103, HLA, insuficiencia endocrina pancreática y síndrome de Sjogren.^{12,13}

Epidemiología

La prevalencia en general de la anemia es del 17% en adultos mayores, en la mayoría de los casos es causada por deficiencias nutricionales, enfermedades crónicas o por causa desconocida; la prevalencia de la anemia por déficit de vitamina B₁₂ es variable: del 5 y 60%, en países industrializados es del 20%.¹⁴ En pacientes mayores sanos es del 12% y en los pacientes mayores enfermos o internados la prevalencia es del 30 al 40%, su incidencia es de 25/100,000, siendo más común en personas de ascendencia africana o europea;

sin embargo, extensas series de publicaciones actuales confirman que puede ocurrir en cualquier edad, sexo, raza y continente.¹⁵ A pesar de ello la deficiencia de vitamina B₁₂ sigue siendo generalizada, con un promedio nacional del 8.5% en mujeres, pero en prevalencia al 4% en la región norte (1.9%) y del grupo socioeconómico más alto (3.3%).¹⁶

Fisiopatología

La vitamina B₁₂ o cobalamina es un cofactor para dos enzimas: la metionina sintetasa y la L-metilmalonil-coenzima A mutasa, a su vez, forma parte de los complejos de tres grupos de proteínas importantes: el factor intrínseco (IF), la haptocorrina (HC) y la transcobalamina (TC), este último polipéptido es responsable de la entrega de la vitamina B₁₂ a todas las células de los tejidos.¹⁷

La vitamina B₁₂ ingerida en la dieta se separa de las proteínas animales por la acción de la enzima pepsina y el ácido clorhídrico gástrico y, a su vez

permite la unión a la glicoproteína haptocorrina de origen salival y gástrico de la que se disgrega en el duodeno, esto debido a la activación de las proteasas pancreáticas; se absorbe en el íleo distal posterior al atravesar el intestino delgado donde se une al factor intrínseco (FI), que es una proteína sintetizada en las células parietales del fondo gástrico con gran resistencia a la proteólisis y activa en un rango de pH de 3 a 9, este mecanismo facilita la absorción de la vitamina B₁₂.¹⁸

La anemia perniciosa es consecuencia del déficit de la vitamina B₁₂ debido a la disminución del factor intrínseco (FI) por atrofia de la mucosa gástrica, lo que origina un descenso o ausencia de producción de ácido clorhídrico y como resultado provoca alteración en la absorción de la vitamina B₁₂.^{19,20}

La anemia perniciosa, que es un trastorno autoinmunitario, causa disminución de la formación del factor intrínseco (FI), por atrofia de la mucosa gástrica, lo que origina descenso o ausencia de la producción de ácido clorhídrico, lo que evita la absorción de la vitamina B₁₂; se ha deducido que existe un papel de las células T CD4 en la destrucción de las células parietales del fondo gástrico.²¹ **Figura 1**

Signos y síntomas

En la mayoría de los casos los pacientes cursan de manera asintomática, esto debido al lento progreso de la enfermedad, lo que da tiempo para que se efectúen compensaciones cardiopulmonares y en el interior del eritrocito; sin embargo, en los casos graves se hacen evidentes las manifestaciones de anemia, como adelgazamiento, pérdida de peso, vómito, diarrea frecuente y estreñimiento, todo esto causado por el bajo hematócrito.^{9,22,23}

Las manifestaciones hematológicas se caracterizan por afectación de las tres líneas celulares:

anemia, leucopenia y trombocitopenia, causando síntomas de cada déficit celular, como astenia, adinamia, palidez mucocutánea, palpitaciones, dolor torácico en pacientes con anormalidades coronarias y petequias. En algunos casos es común que se manifieste el tinte icterico debido a una hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta por hematopoyesis ineficaz, que se traduce en hemólisis intramedular. Solo un tercio de los pacientes refieren síntomas digestivos, los más frecuentes son: náuseas, dolor en el hemiabdomen superior y pirosis.⁷

La deficiencia de vitamina B₁₂ también puede cursar con glositis, ictericia (por hiperbilirrubinemia indirecta), fiebre y otros síntomas digestivos.²⁴

En términos neurológicos pueden generarse defectos en el metabolismo de la mielina que afecta al encéfalo y a la médula espinal, lo que conlleva a la pérdida sustancial de la memoria, alteraciones en el comportamiento, intencionalidad de los movimientos, percepción consciente del cuerpo y vibración.²⁵ De manera secundaria pueden ocurrir trastornos emocionales, como depresión, angustia y estrés; posterior a la afectación del sistema nervioso central se afectan los epitelios del sistema digestivo, urinario y respiratorio. En el 10% de los casos ocurre hiperpigmentación de la piel y puede estar asociada con vitíligo autoinmunitario.²⁶

Diagnóstico

Para el diagnóstico se requiere hemograma completo, frotis periférico y concentraciones séricas de B₁₂; se considera cuando los valores son inferiores a 200 pg/mL.^{27,28} El hemograma debe demostrar anemia, como lo demuestra la disminución de la hemoglobina y el hematócrito (concentración de hemoglobina menor de 13 g/dL en hombres y menor de 12 g/dL en mujeres).⁸ El volumen corpuscular medio (VCM) sería mayor o igual a 100 fl, un hallazgo esperado en la



anemia macrocítica. El frotis de sangre periférica puede mostrar neutrófilos hipersegmentados (neutrófilos con cinco lóbulos o más).¹⁹

Sin embargo, una vez que las pruebas iniciales confirman la deficiencia de B₁₂, el diagnóstico de anemia perniciosa dependerá de las pruebas complementarias, como la existencia de gastritis corporal atrófica y deficiencia de factor intrínseco

positivos en el 75% de los casos con sensibilidad y especificidad del 70 y 90%, respectivamente; aunque su negatividad no excluye el diagnóstico, así como los anticuerpos contra las células parietales presentes en el 90% de los pacientes, pero este último es menos específico.^{27,28}

Las mediciones del ácido metilmalónico sérico y de la homocisteína total son útiles para

establecer el diagnóstico de deficiencia de vitamina B₁₂ en los pacientes que no han recibido tratamiento.¹⁸ Se han evaluado nuevos enfoques para el diagnóstico, uno de ellos es la prueba de absorción de cobalamina que tiene su base en la medición del cambio en holoTC después de la ingestión oral de cobalamina no radiomarcada. Se ha descrito otro enfoque que usa espectrometría de masas con acelerador para cuantificar el ¹⁴C en la sangre después de una dosis administrada por vía oral de cianocobalamina.²⁰ Es importante detectar la infección por *H. pylori* por panendoscopia para confirmar histológicamente la gastritis atrófica por medio de la toma de biopsia del antro, cuerpo y fundus gástrico.²⁷

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye: eritropoyesis aumentada, respuesta a hemorragia, anemia hemolítica, anemia hipoplásica, síndrome mielodisplásico, enfermedad ileal o resección, gastrectomía, enfermedad del hígado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, terapia con inhibidores de la bomba de protones, tenia del pescado, insuficiencia pancreática, gastritis por *H. pylori* con predominio del cuerpo, fármacos (fenobarbital, azatioprina, metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, aciclovir), vegetarianismo.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos originales según las indicaciones propuestas en la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*),²² las bases de datos consultadas fueron PubMed, MedicLatina, Nutrition Reference Center, Sage Journals, Apa PsycNet, Eric y Food Science Source, con los ordenadores booleanos AND y OR, bajo las palabras clave *Anemia perniciosa*, *Efectos*, *Tratamiento* y *Adultos mayores*, susten-

tados en el MeSH (*Medical Subject Heading*) y DeCS (Descriptores de Ciencias de la Salud). Las búsquedas fueron en español e inglés, durante mayo y junio de 2021.

Se consideraron artículos de asociación, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que hacen recomendaciones de los efectos de la anemia perniciosa en una población de adultos mayores, que se publicaron entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2020.

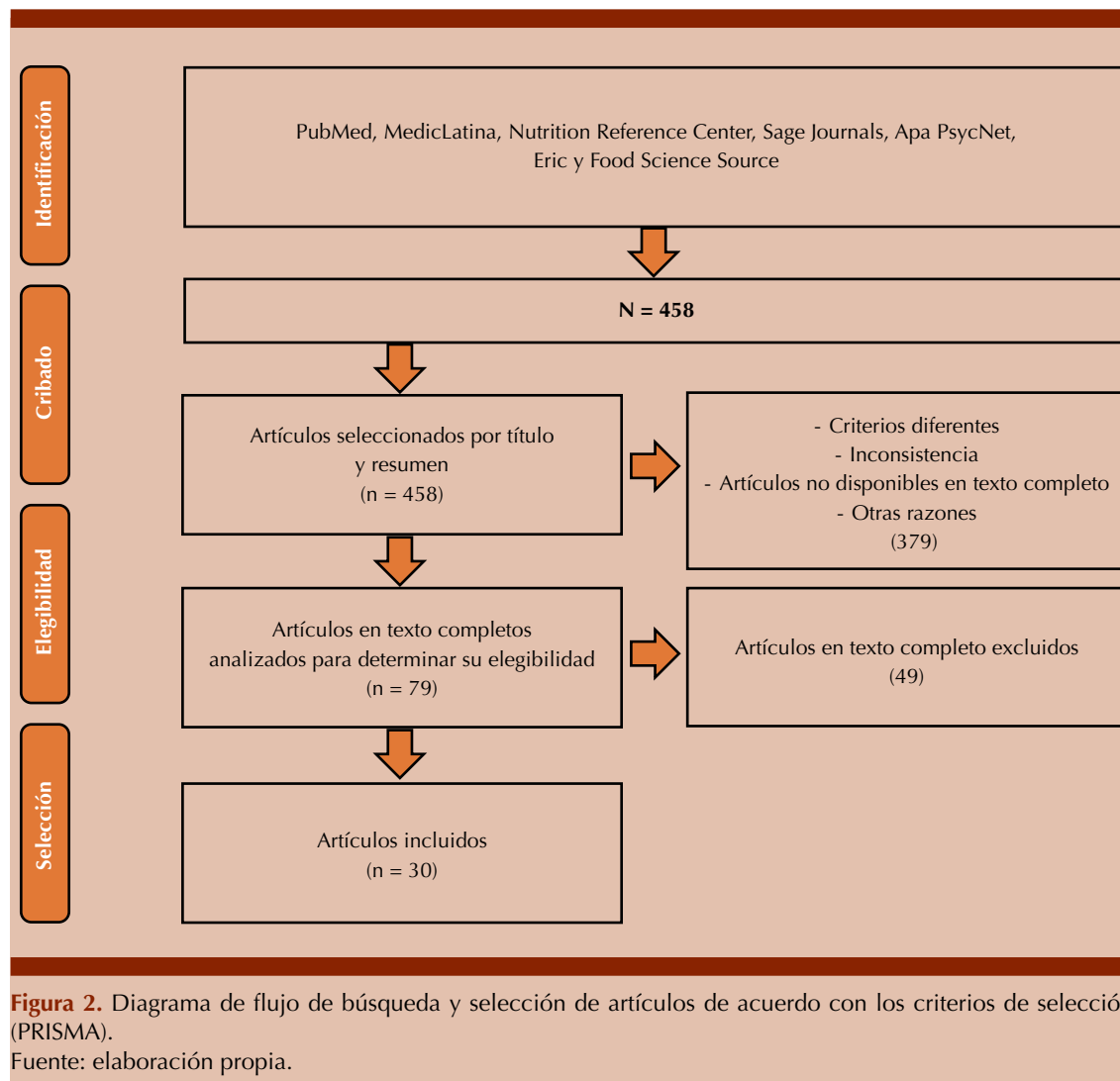
Se siguieron las pautas del proceso metodológico para las revisiones sistemáticas desarrollado en PRISMA. Se seleccionaron los artículos identificados en las diferentes bases de datos y los duplicados se eliminaron manualmente. Una investigadora independiente realizó la selección de elementos por título y resumen, se resolvieron los desacuerdos con respecto a la inclusión de ítems por consenso; luego se analizaron en texto completo.

Cada artículo de texto completo se sometió a una evaluación de calidad (consistencia y plausibilidad del propósito, resultados y discusión) y riesgo de sesgo (cumplimiento de los criterios de los Estándares Consolidados de Reporte de Ensayos y cumplimiento de los criterios PRISMA), esto permitió los aspectos metodológicos de la evaluación y la validez del estudio.

RESULTADOS

Se encontraron 458 ítems, 379 de éstos se eliminaron debido a criterios de no inclusión, inconsistencias, artículos no disponibles en texto completo y otras razones (instrumentos inválidos); se incluyeron 30 ítems en total, mismos que se analizan en este estudio. **Figura 2**

La anemia perniciosa tiene diversos efectos en la salud de los pacientes adultos mayores, se ha relacionado con aumento de mortalidad y



mayor incidencia de cáncer gástrico, trastornos cognoscitivos y de la percepción, disminución de la capacidad física y aumento del riesgo de caídas, entre otros padecimientos incluidos cardiovasculares y comorbilidades hematológicas.

Entre los factores de riesgo reportados en la bibliografía, el mal estado nutricional se reconoce como factor contribuyente, la mala absorción de los alimentos y recientemente el papel de la vitamina B₁₂ en el envejecimiento ha atraído considerable atención; evidencia emergente indica

que deficiencias subclínicas de la misma pueden estar implicadas en diversas enfermedades crónicas relacionadas con la edad;¹⁹ la deficiencia de esta vitamina representa del 20 al 50% de las causas en los adultos mayores.¹⁸ Reflejando que es una afección común y muchas veces no se diagnostica oportunamente, no existe un patrón de referencia en las pruebas de deficiencia de vitamina B₁₂. Se ha recomendado que las concentraciones séricas de homocisteína total (Hcy) y ácido metilmalónico (MMA) son indicadores más sensibles del estado de la vitamina B₁₂ en

pacientes con anemia perniciosa sin ningún otro trastorno del metabolismo de la vitamina B₁₂.¹⁶

Existen biomarcadores asociados con la vitamina B₁₂, el ácido metilmalónico no está disponible en todos los laboratorios, la holotranscobalamina es poco sensible y la homocisteína tiene baja especificidad.¹²

Para el diagnóstico de anemia perniciosa debe documentarse la concentración sérica baja de cianocobalamina asociada con anormalidades de la mucosa gástrica determinadas por atrofia, la cual debe confirmarse con biopsia.²¹

El tratamiento está dirigido a recuperar las concentraciones de vitamina B₁₂, la mejor forma de lograrlo es con la aplicación diaria de 1 mg de vitamina B₁₂ intramuscular durante 7 días, seguida de una dosis cada semana por un mes para llenar los depósitos y después una dosis mensual de por vida para mantener las concentraciones.²¹ Se prefiere el tratamiento parenteral sobre el enteral debido a la misma fisiopatología de la enfermedad.

Efectos en la salud de la anemia perniciosa en los adultos mayores reportados en la bibliografía

Déficit cognitivo leve y síndrome demencial

En un estudio se reportó el caso de una paciente de 68 años de edad con el diagnóstico de anemia perniciosa asociada con cambios comportamentales, de ocho meses de evolución, con agresividad, taquialia y agitación psicomotora, asociadas con deterioro progresivo de las funciones cognoscitivas. Se tomaron biopsias para estudio por patología que confirmaron gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal.^{16,17}

Se han realizado múltiples estudios en personas de edad avanzada que concluyen que quienes muestran deficiencias en sangre de B₁₂ tienen habilidades cognitivas menores y resultaron tener menos volumen cerebral total.

Depresión

Se ha asociado el déficit de la vitamina B₁₂ como factor de riesgo independiente de depresión en pacientes mayores de 65 años. Estudios en pacientes ancianos muestran que tener concentraciones séricas de B₁₂ inferiores a 180 pg/mL aumenta de 2 a 2.5 veces el riesgo de depresión. La deficiencia de vitamina B₁₂ genera hiperhomocisteinemia y disminución de la S-adenosilmetionina, que es un factor de riesgo de depresión.¹⁷

Complicaciones neoplásicas

En la anemia perniciosa, los tumores carcinoides gástricos suelen ser tumores de bajo grado, de origen fúndico, múltiples en el 50% de los casos. Pueden acompañarse de metástasis en el 16% de los casos, sin diagnóstico clínico de síndrome carcinoide.¹⁸

Anemia mieloptísica

Se asoció el caso de un paciente de 64 años de edad con el antecedente de anemia crónica, fatiga, dolor torácico de esfuerzo, dispepsia, edemas de pies y disnea, concentraciones séricas de B₁₂ de 89.9 µmol/L. Se identificó que en este tipo de pacientes existe deficiencia de cobalamina que explica que la eritropoyesis es ineficaz, ya que la descomposición anormal y frágil de precursores de glóbulos rojos conduce a hemólisis intramedular.²¹

Tromboembolismo venoso

Se encontró un caso de trombosis concomitante de las venas portal, mesentérica superior y esplénica debido a hiperhomocisteinemia secundaria a anemia perniciosa y sin otros factores de riesgo en un paciente indio de 60 años de edad.¹⁸

Tratamiento de la anemia perniciosa en adultos mayores reportado en la bibliografía

El tratamiento de elección y que, de acuerdo con la bibliografía, ha demostrado mayor efectividad es administrar 1000 µg de vitamina B₁₂ intramuscular diariamente durante una semana, posteriormente semanal durante un mes y después mensualmente durante toda la vida.²⁷ Los pacientes con anemia megaloblástica precisarán tratamiento de por vida y en ellos se recomienda la realización de endoscopia cada 3 a 4 años.^{27,28,29}

En algunas de las revisiones clínicas se afirmó que muchos no indican el reemplazo oral de vitamina B₁₂ debido a la preocupación por la absorción impredecible en dosis bajas de reemplazo oral. La tasa de renovación diaria de vitamina B₁₂ es de alrededor de 2 µg al día, por lo que una dosis oral de 100 a 250 µg al día es suficiente para pacientes normales. Sin embargo, en vista del 1% estimado de absorción total por difusión pasiva en pacientes con anemia perniciosa, se recomienda una dosis diaria de 1000 µg.^{21,28,29}

La dosis de vitamina B₁₂ recomendada actualmente en el Formulario Nacional Británico (BNF) para pacientes con anemia perniciosa y otras anemias macrocíticas sin disfunción neurológica es de 1000 µg de OH-B₁₂ inicialmente administrada por vía intramuscular tres veces a la semana durante 2 semanas y luego una vez cada 3 meses.²⁹

Tratamiento nutricional

Evidencias de la dieta y de la administración complementaria

Un estudio de intervención aleatoria de un año de duración demostró que la ingesta diaria aumenta las concentraciones de vitamina B₁₂ plasmática y la holotranscobalamina en personas mayores danesas con dos complementos diarios de 30 mg que contienen cantidades de B₁₂, suero (3.1 µg B₁₂/día), colágeno (1.3 µg B₁₂/día) o carbohidratos (0.3 µg de B₁₂/día), sobre los biomarcadores del estado de B₁₂.³⁰

Existe evidencia de un ensayo cruzado controlado aleatorio en el que se reunieron participantes mujeres entre 45 y 75 años de edad que consumieron 50 g de suero WPI activo o aislado de proteína de soja como control durante 8 semanas, reportando que el consumo de WPI mejoró significativamente las concentraciones de la B₁₂ activa y el estado de folato, pero sin mejorías directas en la función cognitiva.³¹

Otro estudio comparó los biomarcadores del estado de B₁₂ durante cuatro semanas de administración complementaria con cantidades equivalentes de B₁₂ en una población india con concentraciones bajas de vitamina B₁₂, se administró en cápsulas de vitamina (CN-B₁₂), leche de vaca (HO-B₁₂ en la dieta) o leche de búfala (HO-B₁₂ en la dieta), obteniendo como resultado que ambas presentaciones son igualmente eficientes para mejorar los biomarcadores de la deficiencia de B₁₂.^{32,33}

CONCLUSIONES

La anemia perniciosa es un problema que con mayor frecuencia ocurre en el adulto mayor, se asocia con alto índice de morbilidad y mortalidad; en la mayoría de los casos existen dos o más

causas, por lo que es indispensable el adecuado abordaje y análisis.

De acuerdo con la revisión de los estudios, destacan diversos factores que están implicados en la afectación en el rendimiento de los adultos mayores, especialmente cuando se asocian con deficiencia cognitiva que resultan en discapacidad significativa y pérdida en la calidad de vida.

Los resultados aquí presentados demuestran que la anemia por deficiencia de vitamina B₁₂ tiene diferentes consecuencias en los adultos mayores, como resultado de trastornos cardiovasculares de graves repercusiones, neoplásicos, cognoscitivos y conductuales.

Según datos epidemiológicos y estadísticos reportados, se espera un crecimiento en la incidencia de trastornos neurológicos y hematológicos en los siguientes años, por lo que es fundamental el desarrollo de nuevos avances diagnósticos, de modelos de promoción y prevención para repercutir en la aparición y evaluación de la enfermedad, evitando el curso de etapas y complicaciones de los pacientes adultos mayores.

En relación con el tratamiento farmacológico se prefiere el parenteral sobre el enteral debido a la fisiopatología de la enfermedad y está dirigido a mantener normales las concentraciones de cianocobalamina.

Como complemento al tratamiento farmacológico se considera que debe diseñarse una dieta basada en alimentos de origen animal y alimentos vegetales fortificados, con los que se supla la deficiencia de vitamina B₁₂.

Aún quedan varias preguntas sin respuesta con respecto a la deficiencia de B₁₂, incluidos los posibles efectos nocivos de las concentraciones altas de folato en sujetos con concentraciones

bajas de B₁₂, particularmente con respecto al daño neurológico.

REFERENCIAS

1. Varela Pinedo LF. Salud y calidad de vida en el adulto mayor. *Rev Peru Med Exp Salud Pub* 2016; 33 (2):199-201. doi: 10.17843/rpmesp.2016.332.2196.
2. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, Martín-Fernández J, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, Marino-Suarez JE, Alvarez-Villalba M, Gomez-Gascon T, Gonzalez-Garcia I, Gonzalez-Escobar P, Vargas-Machuca C, Noguerol-Alvarez M, Garcia de Blas-Gonzalez F, Banos-Morras R, Diaz-Laso C, Caballero-Ramirez N, Herrero de-Dios A, Fernandez-Garcia R, Herrero-Hernandez J, Pose-Garcia B, Sevillano-Palmero ML, Mateo-Ruiz C, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ Open* 2020; 10 (8): e033687. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033687>.
3. Instituto Nacional de Geriátria. Envejecimiento. Gobierno de México. 2017: 1-5. Disponible en <http://www.geriatria.salud.gob.mx/contenidos/institucional/envejecimiento.html>
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a Propósito del Día Internacional de las Personas de edad (1º de octubre). Comunicado de Prensa Núm. 475/19. 30 de septiembre de 2019: 1-9. Disponible en https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2019/edad2019_Nal.pdf.
5. Bustillo B, Aguilar-Jiménez M, Solano-Sandí LA, Pabón C, Chuprine-Sisfontes K. Manejo de anemia en el adulto mayor. *Rev Cienc & Salud: Integrando Conocimientos* 2020; 4 (3): 123, 131.
6. Clegg ME, Williams EA. Optimizing nutrition in older people. *Maturitas*. 2018; 11 (2): 34-38. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.04.001.
7. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cereda E, Cruz-Jentoft A, Goisser S, L, Großhauser F, Kiesswetter E, Norman K, Pourhassan M, Reinders I, Roberts H, Rolland Y, Schneider S, Sieber C, Thiem U, Visser M, Wijnhoven H, Wirth R. Management of malnutrition in older patients—current approaches, evidence and open questions. *J Clin Med* 2019; 8 (7): 974. doi: 10.3390/jcm8070974.
8. Norman K, Haß U, Pirlich M. Malnutrition in older adults—recent advances and remaining challenges. *Nutrients* 2021; 13: 2764. <https://doi.org/10.3390/nu13082764>.
9. López D, Arteaga-Erazo CF, González-Hilamo IC, Montero-Carvajal JB. Consideraciones generales para estudiar el síndrome anémico. Revisión descriptiva. *Arch Med (Manizales)* 2021; 21 (1): 165-181. <https://doi.org/10.30554/archmed.21.1.3659.2021>.

10. Corish CA, Bardon LA. Desnutrición en adultos mayores: cribado y determinantes. *Actas de la Sociedad de Nutrición. Prensa de la Universidad de Cambridge* 2019; 78 (3): 372-9.
11. Dror DK, Allen LH. Vitamin B-12 in human milk: A systematic review. *Adv Nutr* 2018; 1 (9) (suppl_1): 358S-366S. doi: 10.1093/advances/nmx019.
12. Palacios G, Sola R, Barrios L, Pietrzik K, Castillo MJ. Algorithm for the early diagnosis of vitamin B12 deficiency in elderly people. *Nutr Hosp* 2013; 28 (5): 1447-1452 doi: 10.3305/nh.2013.28.5.6821.
13. Watanabe F, Bito T. Vitamin B₁₂ sources and microbial interaction. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018; 243 (2): 148-158. doi: 10.1177/1535370217746612.
14. Boletín de Información Clínica Terapéutica de la ANMM. Características y consecuencias de la anemia en ancianos. *Rev.Fac.Med.(Méx)* [revista en la internet] 2013 Dic;56(6):54-58 Disponible en: [HTTP://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000900009&es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000900009&es).
15. Carrillo-Nañez L, Carrillo-García P, Varas-Álvarez M, Aliaga-Córdova F, Chian-García C. Demencia reversible por déficit de vitamina B12 en el adulto mayor. *Horiz Med* 2017; 17 (2): 77-81.
16. Bolaños-Barrantes K, Mora-Figuls D, León-Bratti MP. Deficiencia de vitamina B12: una presentación atípica. *Méd Costarric [online]* 2019; 61 (4): 183-186.
17. Gómez CF, Uhia C, González F, Russi F, et al. Paciente con anemia perniciosa y cambios comportamentales. *Repert Med Cir* 2020; 29 (1): 61-65. doi: 10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.219.
18. Khalid-Serra EA. Optimal management of pernicious anemia. *J Blood Med* 2012; 3: 97-103. doi <https://doi.org/10.2147/JBM.S25620>.
19. Miroglu C, Görpelioglu S, Aypak C. The relationship between nutritional status, anemia and other vitamin deficiencies in the elderly receiving home care. *J Nutr Health Aging* 2019; 23: 677-682. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1215-9>.
20. Langan RC, Goodbred JA. Vitamin B12 deficiency: Recognition and management. *Am Fam Physician* 2017; 96 (6): 384-389.
21. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017; 129 (19). doi:10.1182/blood-2016-10- 569186.
22. Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Deficiencias de micronutrientes en pacientes con gastritis autoinmune atrófica crónica: una revisión. *Mundial J Gastroenterol* 2017; 23 (4): 563-572. doi: 10.3748 / wjg.v23.i4.563.
23. Marín-Castro MJ. Anemia megaloblástica, generalidades y su relación con el déficit neurológico. *Arch Med* 2019; 19 (2). doi <https://doi.org/10.30554/arch-med.19.2.2776.2019>.
24. Shipton MJ, Thachi J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med (Lond)* 2015; 15 (2): 145-50. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-145.
25. Gómez del Río MZ, Sánchez-Soberón MJ, Saiz-Careaga MT, Gutiérrez López ML, Hoz-Regules MC, Bringas-Roldán A. Trastorno de la memoria secundario a anemia perniciosa. *Med Gen Fam* 2019; 8 (4): 178-180. <http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2019.043>.
26. Rodríguez NM, Shackelford K. Pernicious anemia. [Updated 2020 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540989/>.
27. Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *J Gen Fam Med* 2017; 18 (5): 200-204. doi: 10.1002/jgf2.31.
28. Qiu Hua Chan C, Leng Low L, Hock Lee K. Oral vitamin B12 replacement for the treatment of pernicious anemia. *Front Med (Lausanne)* 2016; 3: 38. doi: 10.3389/fmed.2016.00038.
29. Wang H, Li, Ling L Ling Qin, Song Y, Vidal-Alaball J, Hua Liu T. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2018 (3): CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub3.
30. Zajac IT, Herreen D, Bastiaans K, Dhillon VS, Fenech M. The effect of whey and soy protein isolates on cognitive function in older Australians with low vitamin B12: A randomised controlled crossover trial. *Nutrients* 2018; 11 (1):19. doi: 10.3390/nu11010019.
31. Mahalle N, Bhide V, Greibe E, Heegaard CW, Nexø E, Fedosov SN, et al. Comparative bioavailability of synthetic B12 and dietary vitamin B12 present in cow and buffalo milk: A prospective study in lactovegetarian Indians. *Nutrients* 2019; 11 (2): 304. doi: 10.3390 / nu11020304.
32. Greibe E, Reitelseder S, Bechshøft RL, Bülow J, Højfeldt GW, Schacht SR, et al. Effects of prolonged whey protein supplementation and resistance training on biomarkers of vitamin B12 status: A 1-year randomized intervention in healthy older adults (the CALM study). *Nutrients* 2020; 12 (7): 2015. doi: 10.3390/nu12072015.
33. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc)* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.025>.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i3.8212

Molecular mechanisms implicated in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia.

Mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de la leucemia promielocítica aguda

Josué Mondragón-Morales, Francisco Neftalí Santos-López

Abstract

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a hematological malignancy characterized by an abnormal proliferation of promyelocytes in the bone marrow. One mutation involving chromosomes 15 and 17 leads to an abnormal fusion gene PML/RAR α which causes many of the features of the disease. Symptoms can be unspecific but one of the most common signs of acute promyelocytic leukemia is bleeding. Cytokines released by promyelocytes make an activated state of platelets, besides, chemotherapy can boost this inflammatory response which causes a proinflammatory environment.

KEYWORDS: Acute promyelocytic leukemia; Disseminated intravascular coagulation; Arsenic trioxide; All-trans-retinoic acid.

Resumen

La leucemia promielocítica aguda es una neoplasia maligna hematológica caracterizada por una proliferación anormal de promielocitos en la médula ósea. Una mutación que involucra a los cromosomas 15 y 17 conduce a un gen de fusión PML/RAR α anormal que causa gran parte de las características de la enfermedad. Los síntomas pueden ser inespecíficos, pero uno de los signos más comunes de la leucemia promielocítica aguda es el sangrado. Las citocinas liberadas por los promielocitos hacen que las plaquetas se activen y la quimioterapia puede potenciar esta respuesta inflamatoria, creando un ambiente proinflamatorio.

PALABRAS CLAVE: Leucemia promielocítica aguda; coagulación intravascular diseminada; trióxido de arsénico; ácido retinoico todo trans.

Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

Received: August 2022

Accepted: October 2022

Correspondence

Josué Mondragón Morales
josueinfoesm@gmail.com

This article must be quoted: Mondragón-Morales J, Santos-López FN. Molecular mechanisms implicated in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. Hematol Méx 2022; 23 (3): 159-168.

INTRODUCTION

Acute myeloid leukemia (AML) is the second most frequent hematological malignancy diagnosed in kids and adults. Acute promyelocytic leukemia (APL) is a subtype of acute myeloid leukemia. It's a hematological malignancy that arises from the clonal proliferation of immature cells and accounts for 5-20% of acute myeloid leukemia cases.^{1,2} It's characterized by its morphology (promyelocytes with Auer rods), cytogenetic abnormalities (t(15;17), *PML-RARA*), and its specific treatment (all-trans retinoic acid and arsenic trioxide). World Health Organization classifies myeloid neoplasms based on a combination of clinical, morphological, immunophenotypic, and genetic features to establish their lineage and degree of maturation. **Table 1**

EPIDEMIOLOGY, RISK, AND PROGNOSIS FACTORS

The age-adjusted annual incidence rate of APL is 0.23 per 100,000 persons. The median age of the diagnosis is 44 years.³ There are many risk factors related to APL, like Hispanic patients. The Latino population has a higher proportion of APL (30-38%) versus the non-Latino population (7-10%).^{4,5} Women have a higher incidence, of degenerative disorder (multiple sclerosis), breast, sex organ or hematological cancer, radiation, and topoisomerase II inhibitors treatment history.³

Overexpression of CD56 (10% of total APL) confers reduced 5-year overall survival, high risk of relapse and higher white blood cells (WBC) counts at the diagnosis, which independently has a high risk of early death and relapse

Table 1. World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia²

AML with recurrent genetic abnormalities	AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	APL with t(15;17)(q24.1;q21.2); <i>PML-RARA</i>
	AML with inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>KMT2A-MLLT3</i>
	AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
	AML with inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
	Acute megakaryoblastic leukemia with t(1;22)(p13.3;q13.1); <i>RBM15-MKL1</i>
	AML with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
	AML with <i>NPM1</i> mutation
	AML with biallelic <i>CEBPA</i> mutation
AML, not otherwise specified	AML with <i>RUNX1</i> mutation
	AML with minimal differentiation
	AML without maturation
	AML with maturation
	Acute myelomonocytic leukemia
	Acute monoblastic/monocytic leukemia
	Acute erythroid leukemia
	Acute megakaryoblastic leukemia
	Acute basophilic leukemia
	Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma	
Myeloid proliferations associated with Down syndrome	Transient abnormal myelopoiesis
	Myeloid leukemia associated with Down syndrome

when is $\geq 10 \times 10^9/L$.⁶ Overweight and obese have a poorer overall survival (OS) and higher risk of differentiation syndrome,⁷ just like the overexpression of CD34 (6). Molecular markers thought-about prognosis factors are the inappropriate expression of CD2 (increased rate of early death), FL3-ITD mutation (is related to increased occurrence of thrombotic events, WBC counts, higher CD34 expression, and increased rate of relapse), DNMT3A, MLL, IDH1, IDH2, and TET2 mutations (are related to reduced overall survival and relapse-free survival [RFS]), low expression of LEF1 (lymphoid enhancer-binding factor 1 have a poor prognosis) and trisomy 8 and abn(7q) (high incidence of coagulopathy, lower thrombocyte counts and higher relapse risk).⁶

MORPHOLOGY, IMMUNOCHEMISTRY AND CYTOGENETICS

There are three variants of APL: classical, atypical and hyperbasophilic variant.

- The classical APL has hypergranular promyelocytes, they contain multiple Auer rods and bilobed nuclei. There is low or absent leukemic cells in peripheral blood, therefore by the designation is required a bone marrow sample.
- The atypical variant has hipogranular/microgranular promyelocytes, some cells can contain Auer rods, they have a bilobed nucleus and there is a zone between the lobes that represents the Golgi zone, which contains granules. The WBC count is higher than in the classical variant.
- The hyperbasophilic variant has promyelocytes with basophilic cytoplasm, with protoplasm blebs, the granules could also be or not visible.²

The APL constitution in most of the cases is CD34-/partial, HLA-DR (-), CD13+, CD33+,

CD11b (-), CD15 (-), CD117 weak positive, (CD2+ and CD56+). The t(15;17)(q22;q21) is detected within 95-98% of cases (8), is identified by fluorescence in situ hybridization (FISH) and reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) testing.¹

PATHOPHYSIOLOGY

Leukemogenesis

PML (promyelocytic gene) is found on chromosome 15. It interacts with p53 (an anti-oncogenic protein) for cellular senescence. RARA gene (retinoic acid receptor alpha) is found on chromosome 17, its function is to manage transcription factors, required for the management of tissue growth, modeling, regeneration, and differentiation of biological process stem cells.^{5,8} The typical chromosomal translocation within the APL is the t(15;17)(q22;q21), that is detected in 95-98% of cases, codifies the fusion oncogenic macromolecule PML-RARA, that is responsible for the myeloid differentiation block at the promyelocyte stage. Downregulation of autophagy-related genes, like ULK1, BECN1, ATG14, ATG5, ATG7, ATG3, ATG4B, and ATG4C, are implicated in the pathophysiology of leukemogenesis and the chemotherapy resistance.⁵

Disseminated intravascular coagulopathy

Disseminated intravascular coagulopathy is an acquired syndrome characterized by uncontrolled activation of coagulation, the consequence is intravascular fibrin formation. Fibrin formation is accompanied by fibrinolysis, which can cause diffuse obstruction of microvasculature.⁹

There are many molecular mechanisms that contribute to microvascular fibrin deposition, such as:

1. Excessive thrombin generation by the overexpression of tissue factor.
2. Platelet activation.
3. Defective anticoagulant pathways.
4. Insufficient fibrin degradation.
5. Inflammatory process.

There are many procoagulant mechanisms implicated in the pathophysiology of the disseminated intravascular coagulation (DIC). Leukemic promyelocytes release cytokines like IL-1 β , IL-6, and TNF- α , which make a “super activated state” of the platelets.¹⁰ Chemotherapy, by its mechanisms, boosts the release of inflammatory cytokines by leukemic necrobiosis and cell death. The consequence of the cytokines’ massive liberation promotes a proinflammatory environment, neutrophils release their intracellular histones as a part of the neutrophil extracellular traps (NETs) and high mobility group box 1 (HMGB1).¹¹

Platelets surfaces overexpress phospholipase in consequence of the interaction between the mentioned three events whereas the neutrophils secrete their extracellular traps, the platelets secrete polyphosphates, which interact with the contact factors, providing polyanionic calcium, required to drive coagulation activation.¹¹ Other mechanisms that have been described in the pathophysiology of the DIC, are hypofibrinogenemia and endothelial cell damage.¹⁰ Leukemic promyelocytes overexpress annexin-II, urokinase-type plasminogen activator (u-PA), and plasmin/ α 2-antiplasmin complex, tissue factors that activate plasminogen. The decreased plasminogen, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and α 2-antiplasmin with the lower concentration of thrombin activatable fibrinolytic inhibitor aggravates fibrinolysis.^{10,11} **Figure 1**

Another mechanism in which leukemic cells contribute to hypercoagulability is the secretion

of tissue factors, cancer procoagulants, and microparticles. The tissue factor interacts with the phosphatidylserine on the APL cell’s surface, activating it. Cancer procoagulant, an aminoacidic peptidase created by the APL cells activates FX and generates thrombin in absence of FVIII.¹⁰

There are new mechanisms that are implicated in the physiopathology of APL and DIC, such as miRNAs and circular RNAs. miRNA is a class of naturally occurring short noncoding RNA molecules, they are implicated in many of genetic and epigenetic processes in the cells, such as differentiation, growth, intracellular homeostasis, and apoptosis.

miRNAs can act as tumor suppressors (i.e., miR-15, miR-16, let-7 and miR-127) or oncogenes (i.e., miR-155, miR-17-92, miR-21, miR-125b, miR-93, miR-143-p3, miR-196b and miR-223) in leukemia.¹²

There is new evidence of abnormal expression of miRNA in malignant hematological diseases. miRNA-181a, miRNA-223, and miRNA-142s are specifically expressed in the hematopoietic system. They regulate directly or indirectly key epigenetic enzymes such as DNA methyltransferase (DNMTs).

miR-126-5p was found to be expressed in leukemia cells, it can induce differentiation in leukemia cells.

The expression level of miR-126-5p was significantly correlated with lactate dehydrogenase level, HGB level, NPM1 mutant type, and complete remission ($p < 0.05$).

Serum miR-126-5p levels are related to the prognosis of patients with APL.¹³

Circular RNAs (circRNA) are powerful regulators of gene expression and participate in the patho-

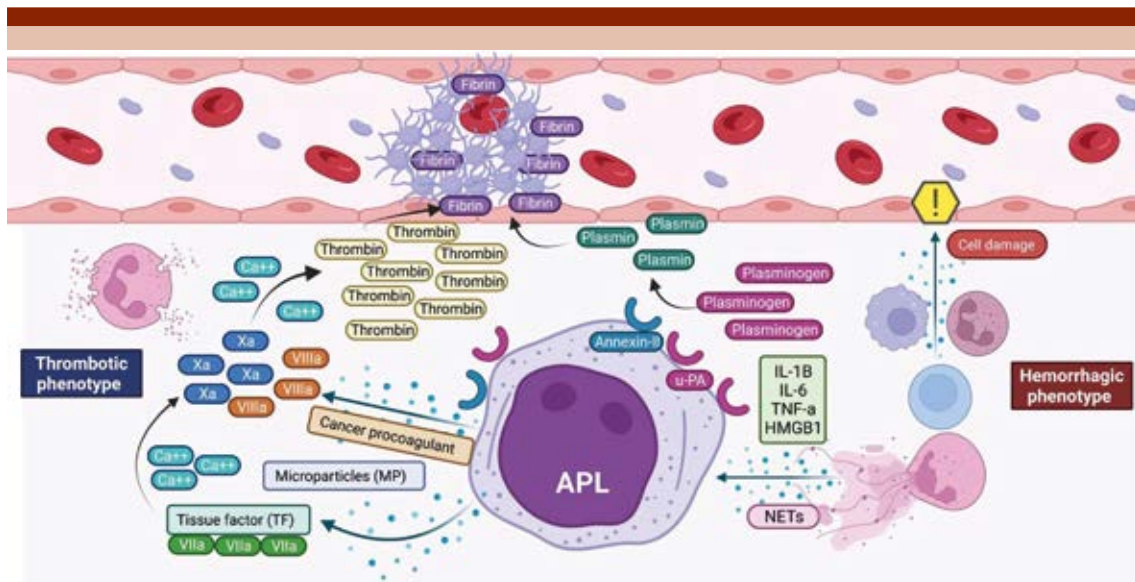


Figure 1. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in acute promyelocytic leukemia. APL cell overexpresses u-PA and annexin-II (both plasmin activator factors), and the high level of plasmin degrades the fibrin with a high risk of hemorrhagic phenotype. The thrombotic phenotype is characterized by its pro-coagulant and pro-inflammatory microenvironment, caused by the secretion of APL enzymes (cancer procoagulant, tissue factor, and microparticles) that activate the coagulation cascade, and the secretion of pro-inflammatory cytokines. Both phenotypes cause endothelium damage, aggravating coagulopathy, and hemorrhage.¹⁰ APL: acute promyelocytic leukemia; IL-1B: interleukin 1-beta; IL-6: interleukin 6; TNF- α : tumoral necrosis factor-alpha; HMGB1: high mobility group box 1; MP: microparticles; TF: tissue factor; Ca^{2+} : calcium; u-PA: urokinase-type plasminogen activator; NETs: neutrophil extracellular traps.

genesis of cancer, especially in all-trans-retinoic acid (ATRA) /arsenic trioxide (ATO) resistance.¹⁴

CLINICAL MANIFESTATIONS

Most of the patients present unspecific symptoms, in 50% of the patients, the initial symptom is asthenia or weakness, and frequently there is also anorexia and weight loss. Fever (10%) or ecchymosis (5%) are rare as an initial symptom.¹⁵

The clinical manifestations could be grouped into different syndromes.

- *Consumptive syndrome:* asthenia, anorexia, weight loss, diaphoresis.

- *Anemic syndrome:* paleness, asthenia, glossitis, headache.
- *Thrombocytopenic syndrome:* ecchymosis, digestive, pulmonary, or intracranial hemorrhage.
- *Infectious syndrome:* fever, recurrent infections, leukopenia.
- *Infiltrative syndrome:* splenomegaly, hepatomegaly, gums, soft tissue, meningeal infiltration, bone pain.

Leukocytosis, *FLT3-ICD* mutations, CD2, and CD15 expression are risk factors for arterial and venous thromboembolism. It's estimated that in

0.9-15% of patients with APL, thromboembolism is the initial presentation. Laboratories can show normocytic normochromic anemia, leukocytosis (the average is 15,000/ μ L, < 5000/ μ L [25-40%] and > 10,000/ μ L [20%]), and thrombocytopenia (< 100,000/ μ L at the diagnosis [75%] and < 25,000/ μ L [25%]).¹⁵

DIAGNOSIS

Some tests used for making a diagnosis are cytology bone marrow aspiration, to directly see the morphological features and quantity of blasts. Karyotype and fluorescence in situ hybridization can also be made to identify chromosome or gene changes. **Table 2** shows several diagnosis methods.

The typical laboratory signature of DIC is characterized by a low platelet count, prolonged global coagulation assays, and increased fibrin degradation products (such as D-dimer).¹⁶ **Table 3**

Diagnosis criteria for DIC are shown in **Table 2**.

Table 2. International Society of Thrombosis and Haemostasia Criteria¹¹

Platelet count/μL	
> 100,000	0
50,000-100,000	1
< 50,000	2
Prolongation of prothrombin time (s)	
< 3	0
3-6	1
> 6	2
Fibrinogen (mg/dL)	
$\geq$ 100	0
< 100	1
D-dimer (μg/mL FEU)	
No increase	0
Moderate increase	2
Strong increase	3
Interpretation:	
• If $\geq$ 5: compatible with overt DIC: repeat daily.	
• If < 5: suggestive for non-overt DIC: repeat in next 1-2 days.	

FEU: fibrinogen equivalent units.

TREATMENT

All-trans retinoic acid (ATRA) is a metabolite of retinol (vitamin A), it acts binding retinoid X receptors (RXR) and retinoic acid receptors (RAR), inducing autophagy by inhibiting mTOR and granulocytic differentiation.²³ One adverse effect is retinoic acid syndrome (RAS): fever, dyspnea, acute respiratory distress, interstitial pulmonary infiltrates, pleural or pericardial effusions, weight gain, peripheral edema, hypotension, renal, hepatic, or multi-organ dysfunction.²⁴ Arsenic Trioxide (ATO) inhibits and degrades Pin1, an oncogenic protein, blocking numerous cancer-driving pathways.²⁵

- Gemtuzumab ozogamicin. It's an anti-CD33 IgG4 monoclonal antibody attached to a cytotoxic moiety. Side effects: Veno-occlusive disease, hepatotoxicity.^{26,27}
- Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin), an anthracycline agent, binds to DNA and induces DNA strand breaks. Side effects: Cardiotoxicity, bone marrow aplasia. **Figure 2**

Platelet counts and routine coagulation parameters, prothrombin time, activated partial thromboplastin time and thrombin time, as well as levels of fibrinogen and fibrinogen-fibrin degradation products, should be monitored at least daily.²⁸

INTENSIVE SUPPORTIVE CARE

If the thrombocyte count is over 10-20,000/ μ L, a platelet transfusion is necessary in the absence of overt bleeding.

If the thrombocyte count is over 50,000/mL in patients with active bleeding, it is necessary to have a platelet transfusion.¹⁰

Table 3. Diagnosis methods and its accuracy for APL and DIC

Diagnosis method	Accuracy				Characteristics
	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value (PPV)	Negative predictive value (NPV)	
Acute promyelocytic leukemia					
Bone marrow aspiration cytology (BMA)	84.26% ⁻¹⁷ 92.5% ¹⁸	100% ¹⁸	-	-	In accordance with WHO classification, it can be diagnosed AML if there are ≥ 20% of blasts in bone marrow samples or peripheral blood. If there are < 20% of blasts in bone marrow, it can be diagnosed if patients have recurrent cytogenetic abnormalities such as t(15;17), t(8;21), t(16;16) or inv(16) ^{3,19}
Bone marrow imprint cytology (BMI)	97.5% ¹⁶	100% ¹⁸	-	-	
Bone marrow biopsy (BMB)	98.87% ⁻¹⁷ 99.2% ¹⁸	100% ¹⁸	-	-	
RT-PCR	78.6-98.3% ²⁰	100% ²⁰	68-99% ²⁰	90.6-99.8%. 100% [in patients with t(15;17) and t(8;21)] ²⁰	Retro transcriptase-polymerase chain reaction is a test used to detect genetic abnormalities of hematopoietic cells in bone marrow samples
Disseminated intravascular coagulation					
D-dimer concentration ≥ 19,000 ng/μL FEU (fibrinogen equivalent units)	96% (79-100%) ²¹	92% (84-96%) ²¹	74% (55-88%) ²¹	99% (94-100%) ²¹	It's a subtype of coagulation test, D-dimer concentration is determined by immunoturbidimetric assay. ⁹ It is the final product of the degradation of a fibrin-rich thrombus mediated by thrombin, factor XIIIa and plasmin ²²
Schistocytes ≥ 10,000 red blood cells (RBC)	36 (18-58%) ²¹	89% (82-94%) ²¹	39% (24-57%) ²¹	87% (83-90%) ²¹	Schistocyte is an anormal morphology of red blood cell. They can be evaluated by using a microscope to see RBC in a Wright-Giemsa peripheral blood-stained smear

It's necessary to maintain fibrinogen levels above 100-150 mg/dL and platelets until 30-50,000/ μ L with fresh frozen plasma, fibrinogen and/or cryoprecipitate, and platelet transfusions.¹⁰

There is no evidence of the benefit of using heparin, tranexamic acid, or other anticoagulant or antifibrinolytic agents to attenuate the hemorrhagic or thrombotic risk associated with DIC.²⁸

DIFFERENTIATION SYNDROME

Differentiation syndrome is a potentially fatal adverse drug reaction caused by the administration of ATRA, ATO, and IDH-inhibitors, all differentiating agents, in patients with APL. The cumulative incidence was about 10.4% with IDH-inhibitors and 5.9% with retinoic acid derivatives, such as ATRA and ATO.²⁹

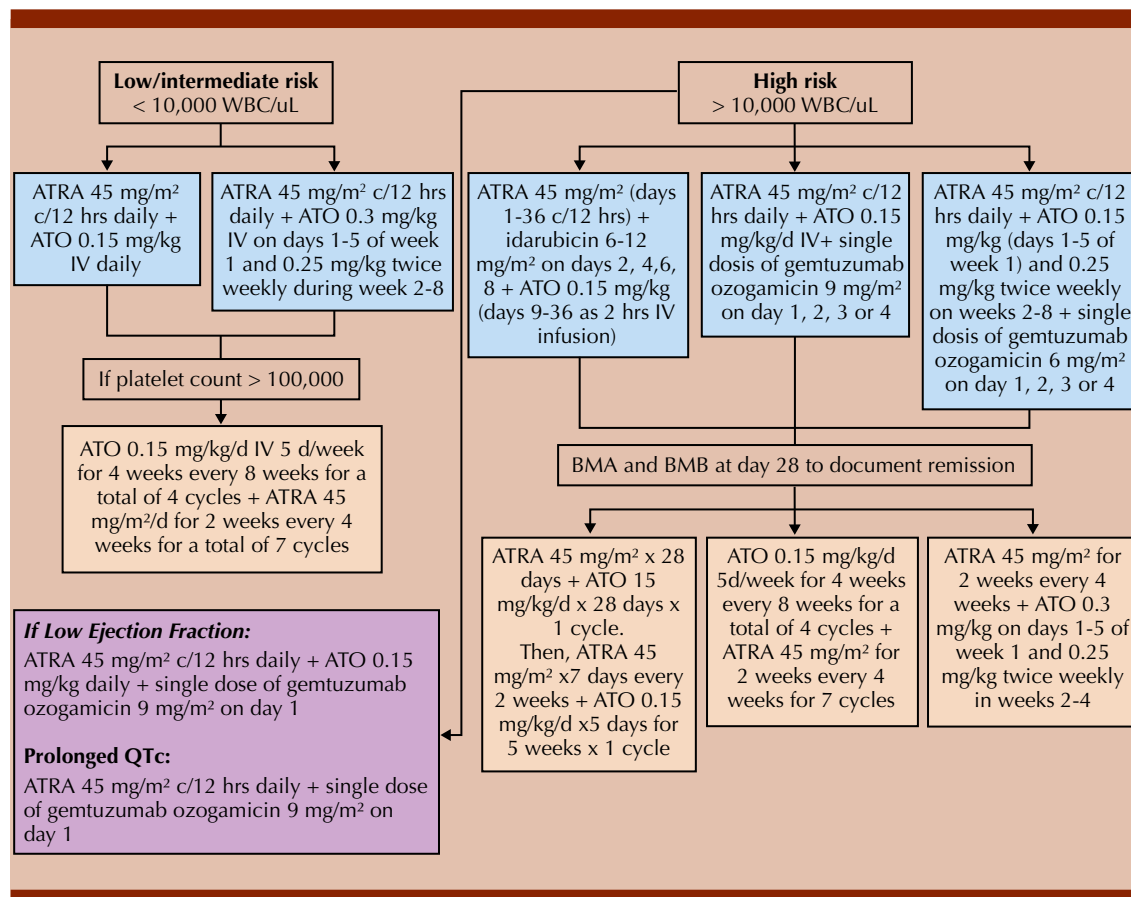


Figure 2. Acute promyelocytic treatment. Acute promyelocytic leukemia is divided into two groups depending on risk stratification. Blue boxes show the preferred regimens of induction chemotherapy, yellow boxes show consolidation chemotherapy, and the red box shows the preferred regimen if the patient has a low ejection fraction and prolonged QTc.

APL: acute promyelocytic leukemia; WBC: white blood cells; ATRA: all-trans retinoic acid; ATO: arsenic trioxide; BMA: bone marrow aspiration; BMB: bone marrow biopsy.^{3,4}

It is diagnosed by the PETHEMA (Programa para el Tratamiento de Hemopatías Malignas) criteria.

ATRA is associated with cell migration, endothelial activation, and tissue damage. Blasts cells secrete proinflammatory cytokines such as IL-6, TNF- α , and interleukin 1- β , enzymes, and adhesion molecules such as Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL-2), and type 2 transglutaminase (TGM2/TG2).

Treatment of differentiation syndrome

The management of all differentiation syndrome requires aggressive supportive care.

1. Dexamethasone 10 mg every 12 hrs, increasing the frequency to every 6 hrs if no improvement within 24 hrs.³⁰
2. If the differentiation syndrome (DS) becomes severe or the patient presents organ failure and/or absence of response to

dexamethasone, it's necessary to hold the ATRA/ATO and restart it once the severe DS and any organ failure get resolved.

3. Oxygenation/mechanical ventilation if the patient needs it.
4. Fluid management.
5. Coagulopathy-specific treatment.

REFERENCES

1. Ryan MM. Acute promyelocytic leukemia: a summary. *J Adv Pract Oncol* 2018; 9 (2): 178-87.
2. Bain BJ, Béné MC. Morphological and immunophenotypic clues to the WHO categories of acute myeloid leukaemia. *Acta Haematol* 2019; 141 (4): 232-44. doi: 10.1159/000496097.
3. Pollyea DA, Altman JK, Bhatt BR, Dixby D, Fathi AT. Acute myeloid leukemia. *Cancer Cytogenet* 2010; 45-139.
4. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer J* 2021; 11 (6). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00514-3>.
5. Noguera NI, Catalano G, Banella C, Divona M, Faraoni I, Ottone T, et al. Acute promyelocytic leukemia: Update on the mechanisms of leukemogenesis, resistance and on innovative treatment strategies. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (1591): 1-21. doi: 10.3390/cancers11101591.
6. Testa U, Lo-Coco F. Prognostic factors in acute promyelocytic leukemia: strategies to define high-risk patients. *Ann Hematol* 2016; 95 (5): 673-80. doi: 10.1007/s00277-016-2622-1.
7. Li S, Chen L, Jin W, Ma X, Ma Y, Dong F, et al. Influence of body mass index on incidence and prognosis of acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 1-10. doi: 10.1038/s41598-017-18278-x.
8. Gurnari C, Voso MT, Girardi K, Mastronuzzi A, Strocchio L. Acute promyelocytic leukemia in children: A model of precision medicine and chemotherapy-free therapy. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (2): 1-13. doi: 10.3390/ijms22020642.
9. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, et al. Disseminated intravascular coagulation: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24: 85-285. doi: 10.1177/1076029618806424.
10. Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol* 2014; 100 (1): 27-37.
11. Ten Cate H, Leader A. Management of disseminated intravascular coagulation in acute leukemias. *Hamostaseologie* 2021; 41 (2): 120-6. doi: 10.1055/a-1393-8302.
12. Mardani R, Jafari Najaf Abadi MH, Motieian M, Taghizadeh-Boroujeni S, Bayat A, Farsinezhad A, et al. MicroRNA in leukemia: Tumor suppressors and oncogenes with prognostic potential. *J Cell Physiol* 2019; 234 (6): 8465-86. doi: 10.1002/jcp.27776.
13. Zhang B, Pei Z, Wang H, Bai J, Wang J, Zhao Y, et al. Clinical value of serum miRNA in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Oncol* 2022; 2022. doi: 10.1155/2022/7315879.
14. Li S, Ma Y, Tan Y, Ma X, Zhao M, Chen B, et al. Profiling and functional analysis of circular RNAs in acute promyelocytic leukemia and their dynamic regulation during all-trans retinoic acid treatment article. *Cell Death Dis* 2018; 9 (6). <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-018-0699-2>
15. Zamrodah Y. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 2016; 15 (2): 1-23.
16. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Vol. 40, *Int J Lab Hematol* 2018; 15-20. doi: 10.1111/ijlh.12830.
17. Parajuli S, Tuladhar A. Correlation of bone marrow aspiration and biopsy findings in diagnosing hematological disorders - a study of 89 cases. *J Pathol Nepal* 2014; 4 (7): 534-8. <https://doi.org/10.3126/jpn.v4i7.10294>.
18. Chandra S, Chandra H. Comparison of bone marrow aspirate cytology, touch imprint cytology and trephine biopsy for bone marrow evaluation. *Hematol Rep* 2011; 3 (3): 4-7. doi: 10.4081/hr.2011.e22.
19. Gilotra M, Gupta M, Singh S, Sen R. Comparison of bone marrow aspiration cytology with bone marrow trephine biopsy histopathology: An observational study. *J Lab Physicians* 2017; 9 (03): 182-9. doi: 10.4103/JLP.JLP_117_16.
20. Aanei CM, Veyrat-Masson R, Selicean C, Marian M, Rigollet L, Trifa AP, et al. Database-guided analysis for immunophenotypic diagnosis and follow-up of acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities. *Front Oncol* 2021; 11: 1-14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.746951>.
21. Shahmarvand N, Oak JS, Cascio MJ, Alcasid M, Goodman E, Medeiros BC, et al. A study of disseminated intravascular coagulation in acute leukemia reveals markedly elevated D-dimer levels are a sensitive indicator of acute promyelocytic leukemia. *Int J Lab Hematol* 2017; 39 (4): 375-83. doi: 10.1111/ijlh.12636.
22. Morales MM, Agramonte Llanes OM, Rodríguez YT. Diagnostic usefulness of quantitative D-dimer. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2020; 36 (4): 1-17.
23. Liang C, Qiao G, Liu Y, Tian L, Hui N, Li J, et al. Overview of all-trans-retinoic acid (ATRA) and its analogues: Structures, activities, and mechanisms in acute promyelocytic leukaemia. *Eur J Med Chem* 2021; 220: 113451. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113451>.

24. Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2018; 32 (6): 1277-94. doi: 10.1038/s41375-018-0139-4.
25. Kozono S, Lin YM, Seo HS, Pinch B, Lian X, Qiu C, et al. Arsenic targets Pin1 and cooperates with retinoic acid to inhibit cancer-driving pathways and tumor-initiating cells. *Nat Commun* 2018; 9 (1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05402-2>.
26. Joubert N, Beck A, Dumontet C, Denevault-Sabourin C. Antibody – drug conjugates: The last decade 2020; 1-31.
27. Goldenson BH, Goodman AM, Ball ED. Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Expert Opin Biol Ther* 2021; 21 (7): 849-62. doi: 10.1080/14712598.2021.1825678.
28. Sanz MA, Montesinos P. Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2020; 191 (September 2019): S63-7. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(20\)30399-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(20)30399-6).
29. Gasparovic L, Weiler S, Higi L, Burden AM. Incidence of differentiation syndrome associated with treatment regimens in acute myeloid leukemia: A systematic review of the literature. *J Clin Med* 2020; 9 (10): 3342. doi: 10.3390/jcm9103342.
30. Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2019; 187 (2): 157-62. doi: 10.1111/bjh.16151.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i3.8186

Scientific productivity at the Clínica Ruiz in Puebla, México: A 66-year experience.

Producción científica en la Clínica Ruiz en Puebla, México: 66 años de experiencia

Claudia Minutti-Zanella,¹ Moisés M Gallardo-Pérez,² Francisco J Sánchez-Anzaldo,² Brenda Judith Méndez-Laureano,¹ María Fernanda Vega-Escobedo,² Guillermo J Ruiz-Delgado,² Guillermo J Ruiz-Argüelles²

Abstract

Clínica Ruiz is a private health institution based in Puebla, Mexico. It was founded in 1920 by Dr. Raymundo Ruiz-Rosete and since then, his sons, grandsons and great-grandsons have continued the legacy of medical service, investigation, and teaching. Through the years, more than 800 research articles have been published and authors in the clinic have collaborated with more than 1400 domestic and international medical and scientific professionals. Moreover, Clínica Ruiz is recognized for its innovative investigation in hematology and immunology, as well as the hematopoietic stem cell transplant program for autoimmune diseases and hematological neoplasia. Herein we narrate the history of the institution, as well as more than 60 years of experience in research and innovation.

KEYWORDS: Hematology; Immunology; Hematopoietic stem cell transplant; Mexico.

Resumen

La Clínica Ruiz es una institución de salud privada, localizada en Puebla, México. Fue fundada en 1920 por el Dr. Raymundo Ruiz-Rosete y desde entonces, sus hijos, nietos y bisnietos han continuado con el legado de atención médica, investigación y enseñanza. A través de los años, se han publicado más de 800 artículos de investigación y se ha colaborado con más de 1400 profesionales científicos y médicos nacionales e internacionales. Además, es reconocida por sus innovadoras investigaciones en las áreas de inmunología y hematología, así como el programa de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para tratar enfermedades autoinmunitarias y neoplasias hematológicas. Aquí se narra la historia de la Clínica Ruiz, así como los 66 años de trayectoria en investigación e innovación.

PALABRAS CLAVE: Hematología; inmunología; trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; México.

¹ Laboratorios Ruiz. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

² Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Puebla, México.

Received: September 2022

Accepted: Novembre 2022

Correspondence

Guillermo J Ruiz-Argüelles
gruiz1@clinaruiz.com

This article must be quoted: Minutti-Zanella C, Gallardo-Pérez MM, Sánchez-Anzaldo FJ, Méndez-Laureano BJ, Vega-Escobedo MF, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Scientific productivity at the Clínica Ruiz in Puebla, México: A 66-year experience. Hematol Mex 2022; 23 (3): 169-212.

INTRODUCTION

In 2021, México ranked 55th out of 131 in the world innovation index, mainly because activities related to science and technology, as well as the publication of scientific research are at a disadvantage compared to more developed economies. Throughout history, scientific work in México has taken a back seat to the demands of clinical medicine. Although it is true that the era of technology and information requires scientific training to be more open to innovation, the educational and operational systems of public health hinder its tangible production. Even so, it is still remarkable to see that despite the economic and structural difficulties in our health system some institutions continue to focus on scientific productivity. An example of this is Clínica Ruiz, which has excelled at investigation and research production in our country for more than 65 years. The first article derived from research at the clinic was published in 1956 and since then, the members of the Ruiz family have led several research groups and collaborative academic activities that have resulted in a vast repertoire of research articles published in recognized national and international journals.

CLINICAL RESEARCH CONDUCTED AT CLÍNICA RUIZ

Pérez-Tamayo and Ruiz-Argüelles once wrote that “the physician who creates medical knowledge is a better physician to care for their patients. Therefore, it is an obligation of physicians to be involved in the creation of new knowledge”. This work philosophy has prevailed across generations in Clínica Ruiz and has allowed us to expand knowledge through different lines of research that have allowed us to provide better care for patients with hematological and immunological diseases.

Clínica Ruiz was founded in 1920 when Dr. Raymundo Ruiz Rosete organized a clinic as

a general practitioner after training in Paris (**Figure 1**). Later, in 1950, Laboratorios Ruiz were founded by one of his sons, Dr. Guillermo Ruiz-Reyes, to support the clinical practice of his father and other physicians through clinical laboratory tests. Six years later, Dr. Guillermo Ruiz-Reyes published the first paper of a large series of studies on international and domestic journals. His work continued to shape medical research in the clinic until the early 1980s. Later, the two sons of Dr. Guillermo Ruiz-Reyes, Dr. Alejandro and Dr. Guillermo J. Ruiz-Argüelles, brought within expertise in flow cytometry, immunology, internal medicine and hematology. Furthermore, Dr. Guillermo J. Ruiz-Delgado, son of the latter, trained in internal medicine and hematology like his father and joined the research team at the clinic after finishing his



Figure 1. Dr. Raymundo Ruiz Rosete (1885-1979), founder of Clínica Ruiz in 1920. He was also City Mayor of Puebla (1923) and President of the Universidad Autónoma de Puebla (1937-1941).

medical training. They have continued to work with numerous researchers, making Clínica Ruiz a nationally and internationally recognized reference center in medical research in areas like hematology, immunology, and laboratory sciences, among others.

The next milestone occurred in 1983, when Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles founded the Centro de Hematología y Medicina Interna (CHMI) within Clínica Ruiz and began the program of hematopoietic stem cell transplantation HSCT-México ten years later. **Figure 2** depicts the current aspect of the Clínica Ruiz, whereas **Figure 3** shows four members of three generations of the Clínica Ruiz who have been admitted to the *Academia Nacional de Medicina de México* (Mexican National Academy of Medicine).

SCIENTIFIC PRODUCTIVITY OF CLÍNICA RUIZ

As mentioned earlier, Clínica Ruiz published its first paper in 1956, titled *“Estudio sobre la incidencia y tipos de enterobacterias aisladas en la ciudad de Puebla. Comunicación del primer aislamiento de Salmonella San Juan verificado en*



Figure 3. Four members of three generations of the Ruiz family who were admitted into the Academia Nacional de Medicina (National Academy of Medicine). Guillermo Ruiz Reyes (1924-present) was admitted in 1968, Guillermo José Ruiz Argüelles (1951-present) in 1987, Alejandro Ruiz Argüelles (1952-2019) in 1988, and Guillermo José Ruiz Delgado (1979-present) in 2014.

la República Mexicana”. As of August 2022, more than 897 publications have been accumulated in scientific and medical journals. **Tables 1 and**



Figure 2. Current aspect of the Clínica Ruiz, including Laboratorios Ruiz, Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla and HSCT México.

Table 1. Publications in domestic journals

Journal	Number of published articles	Year of first publication	Year of last publication
Revista de Hematología	133	2001	2021
Revista de Investigación Clínica	118	1959	2021
Gaceta Médica de México	47	1969	2022
Medicina Interna de México	29	1985	2011
Medicina Universitaria	27	1998	2019
Archives of Medical Research	14	1992	2021
Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio	13	1959	2019
Medicina	10	1956	1976

Table 2. Top ten international journals that feature articles made by authors associated to Clínica Ruiz

Journal	Number of published articles	Year of first publication	Year of last publication
Hematology	37	2002	2022
Sangre	26	1966	1998
American Journal of Hematology	22	1990	2012
Blood	20	1961	2019
Biology of Blood and Marrow Transplantation	20	2003	2019
Acta Haematologica	17	1993	2020
Leukemia & Lymphoma	16	1990	2021
Bone Marrow Transplantation	13	2000	2018
British Journal of Haematology	11	1983	2016
Annals of Hematology	10	1994	2019

2 contain the titles of domestic and international journals in which most publications have been featured.

Between 1956 and 1982, the senior author of all the scientific publications from the Clínica Ruiz was Dr. Guillermo Ruiz Reyes. After his post-graduate training, Dr. Alejandro Ruiz-Argüelles joined the research team of the Clínica Ruiz and his brother Guillermo in 1983. During this time, investigation at the clinic became very prolific. When the HSCT program started ten years later, the number of published papers continued to

increase significantly (**Figure 4**). It is noteworthy to say that most of these publications concern hematopoietic stem cell transplantation.

AREAS OF STUDY IN CLÍNICA RUIZ

As mentioned earlier, the most prolific line of research concerns hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). This has positioned the HSCT México program of the Clínica Ruiz as the largest HSCT program in the country (**Figure 5**). The "Mexican method" to conduct different types of HSCT (autologous, allogeneic and haploiden-

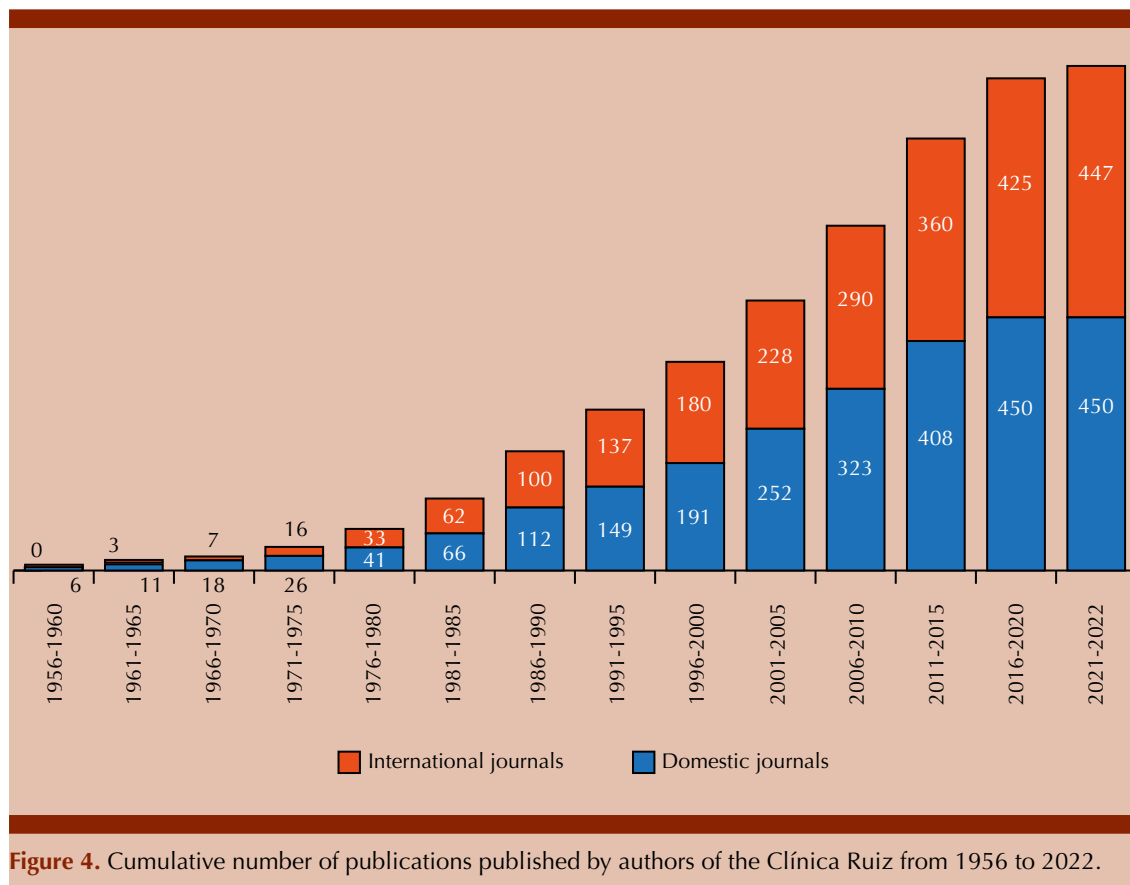


Figure 4. Cumulative number of publications published by authors of the Clínica Ruiz from 1956 to 2022.

tical) has been developed by scientists of both the Hospital Universitario de Nuevo León and the HSCT-México program in Clínica Ruiz. One of the main goals of this program is to make it available to a larger number of patients by changing the method to an ambulatory procedure that is also more affordable. The program focuses with particular interest on the role of HSCT in the treatment of autoimmune conditions like multiple sclerosis (MS). Up to date, the number of MS patients that have undergone HSCT in the program of Clínica Ruiz amounts to 1277, making it the single-center largest in the world.

Multiple myeloma is also an area of interest at Clínica Ruiz. For many years, Laboratorios Ruiz was the only center in the country to conduct

immunoelectrophoretic analysis of serum proteins to classify monoclonal gammopathies, including multiple myeloma. Through research, the effectiveness of new treatment schemes has been evaluated with favorable results for patients with more accessible alternatives. Likewise, since 1962, great importance has been given to the study, identification, and classification of hemoglobin variants. From these studies, the prevalence of hemoglobin variants in México was determined and a new variant (hemoglobin México) was discovered. This line of research continues to be updated. Another milestone corresponds to the immunophenotypic classification of acute leukemias in México by flow cytometry, contributing to the evaluation of prognosis and a better approach to treatment. For the first time in

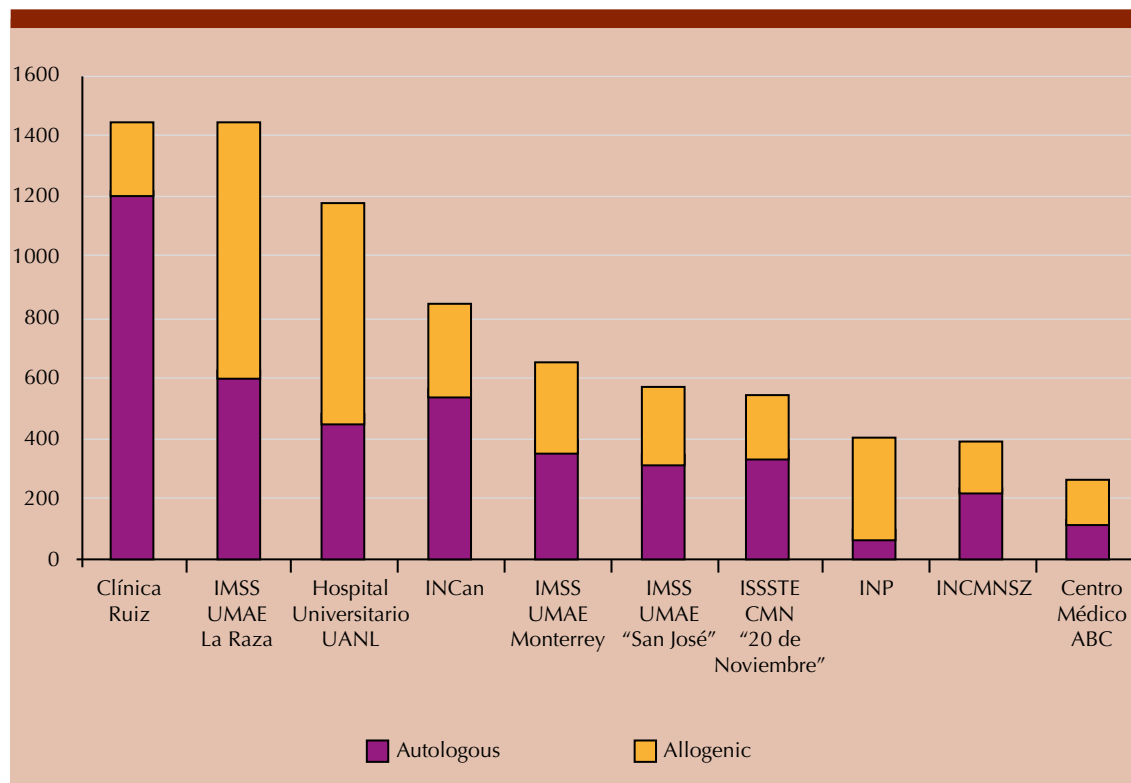


Figure 5. Number of HSCT conducted in several centers in México, as of June 2021. IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad; UANL: Universidad Autónoma de Nuevo León; INCan: Instituto Nacional de Cancerología; ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado; INP: Instituto Nacional de Pediatría; INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ABC: American British Cowdray.

Latin America, many cases of acute megakaryoblastic leukemias were described at Laboratorios Ruiz. Subsequently, the first Latin American Consensus Conference for Immunological Typing of Leukemias was held at the Laboratorios Ruiz, within the Clínica Ruiz.

Development and innovation through research have resulted in a robust collection of scientific articles and other contributions to scientific and medical literature. The 10 most cited articles by authors affiliated to Clínica Ruiz according to Scopus records are shown in **Table 3**. The analysis of these show that there has been col-

laboration with more than 1,400 national and international co-authors from public and private hospitals, universities, and research centers. According to the Scopus analysis, 80.5% of the publications belong to different branches of medicine, 13.3% to biochemistry, genetics, and molecular biology, 2.7% to pharmacology and toxicology, and 3.6% to immunology, microbiology, and neurosciences (Scopus, 2022).

PERSPECTIVES

For more than 70 years, Clínica Ruiz has pioneered in clinical research in our country.

Table 3. The top 10 most cited articles from scientists of Clínica Ruiz

	Number of citations	Year	Journal	Impact factor (21-22)	Title
1	413	2013	Blood	25.467	The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts
2	213	1978	Nature	49.962	Antibody to nuclear ribonucleoprotein penetrates live human mononuclear cells through Fc receptors
3	113	1999	Clinical Chemistry	8.327	Clinically useful information provided by the flow cytometric immunophenotyping of hematological malignancies: Current status and future directions
4	104	2011	Autoimmunity Reviews	9.754	Immunopathogenesis of vitiligo
5	98	1994	Mayo Clinic Proceedings	11.104	Cell surface markers in multiple myeloma
6	83	1979	The Journal of Immunology	5.422	Antibody penetration into living cells. II. Anti-ribonucleoprotein IgG penetrates into Tgamma lymphocytes causing their deletion and the abrogation of suppressor function
7	80	1989	Leukemia Research	3.156	Leukaemia and nutrition I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia
8	73	2007	Autoimmunity Reviews	9.754	The role of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in the pathogenesis of autoimmune hemocytopenias
9	73	1984	Blood	25.467	Multiple myeloma: circulating lymphocytes that express plasma cell antigens
10	70	2001	American Journal of Hematology	10.047	Results of an outpatient-based stem cell allotransplant program using nonmyeloablative conditioning regimens

Through constant innovation and collaboration with other domestic and international medical centers, universities and research facilities, scientific productivity in Clínica Ruiz has developed through the decades. Due to this, several lines of research have been updated through the years, such as studies on primary thrombophilia, multiple myeloma, hemoglobin variants, thalassemia, HSCT, among others. Today, research groups in the clinic are looking at new lines of investigation that hopefully will lead to the improvement of treatments and quality of life for many patients. As described earlier, the “Mexican method” of HSCT is a more affordable option for patients with hematological and immune diseases due to its ambulatory nature and medication regimen. Nevertheless, we are currently looking at

additional methods to further simplify HSCT, which will eventually lead to safer and more affordable practice. Furthermore, with the aim of making HSCT a better treatment option for many patients, we are currently investigating the presence of serum biomarkers that will help predict a patient’s response to HSCT in both immune diseases and neoplasia. Lastly, we also aim to further engage in CAR-T cell therapy for hematological malignancies in the future.

BIBLIOGRAPHY

1. México ocupa el lugar 55 en innovación y 65 en competitividad a escala mundial | El Economista [Internet]. [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.eleconomista.com.mx/empresas/Mexico-ocupa-el-lugar-55-en-innovacion-y-65-en-competitividad-a-escala-mundial-20211208-0066.html>

2. Scopus - Affiliation details - Clínica Ruiz [Internet]. Ocllc.org. 2022 [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www-scopus-com.udlap.idm.oclc.org/affil/profile.uri?afid=60005770>
3. Pérez Tamayo R, Ruiz-Argüelles GJ. Investigación en medicina asistencial. Editorial Médica Panamericana. Ciudad de México DF, 2004.
4. Ruiz-Reyes G, Suárez-Puerto AM. Estudio sobre la incidencia y tipos de enterobacterias aisladas en la ciudad de Puebla. Comunicación del primer aislamiento de Salmonella San Juan verificado en la República Mexicana. Medicina 1956; 36: 226.
5. Ruiz-Reyes G, Lara Alarcón R. Púrpura trombótica trombocitopénica. Informe de un caso. Medicina 1956; 36: 473.
6. Ruiz-Reyes G, Márquez Moreno I, Lozano Charles A, Muñoz Joular S. Estudios con proteína C reactiva. Valorización clínica. Medicina 1957; 37: 27.
7. Ruiz-Reyes G, Aguilera Cuenca R, Suárez Puerto AM. Significado clínico de las variaciones séricas de transaminasas en hepatopatías y afecciones coronarias. Medicina 1958; 38: 401.
8. Ruiz-Reyes G, Carballido Arellanes A. Correlación entre frecuencia de los tipos de anemia y consumo de productos antianémicos. Rev Invest Clín 1959; 11: 447.
9. Ruiz-Reyes G, Gutiérrez Cervantes M. Requerimiento mínimo de laboratorio en las diarreas infantiles. Rev Mex Lab Clín 1959; 11: 132.
10. Ruiz-Reyes G, Gutiérrez Cervantes M. Estudios bacteriológicos en diarrea en lactantes de la ciudad de Puebla. Rev Inst Salubridad Enf Trop (Méx) 1959; 19: 161.
11. Ruiz-Reyes G, Tamayo-Pérez R. Leukemia and pregnancy observation of a case treated with busulfan (myleran). Blood 1961; 18: 764.
12. Ruiz-Reyes G. Anomalia familiar de Pelger-Huet. Prensa Med Méx 1961; 27: 4.
13. Lisker R, Loria A, González Llaven J, Guttman S, Ruiz-Reyes G. Note preliminaire sur la frequence des hemoglobines anormales et de la deficiencia en glucose-6-phosphate deshydrogenase dans la population mexicaine. Rev Franc D'Etud Clín Biol 1962; 7: 76.
14. Ruiz-Reyes G, Ibarra Oropeza S, Suárez Puerto A. Talasemia. observaciones en una familia. Medicina 1962; 42: 145.
15. Lisker R, Ruiz-Reyes G, Loria A. Studies on several genetic hematologic characteristics of the Mexican population. IV the finding of a fast hemoglobin component (hemoglobin México) in an Indian family. Blood 1963; 22: 342.
16. Ruiz-Reyes G, Aguilera Cuenca R, Ibarra Oropeza S. Elip-tocitosis hereditaria. Observaciones en una familia. Rev Invest Clín 1963; 15: 377.
17. Ruiz-Reyes G, Aguilera Cuenca R, Ruiz-Reyes R, Ricaño Reyes R. Osteopetrosis. Comunicación de un caso. Medicina 1964; 44: 324.
18. Ruiz-Reyes G, Jiménez Vázquez T. Técnica rápida de microprecipitación en tubo capilar para determinación de fibrinógeno. Rev Mex Lab Clín 1965; 17: 204.
19. Hernández H, Tamayo Pérez R, Ruiz-Reyes G. Efecto de la heparina sobre la fibrinógenopenia experimental inducida con líquido amniótico. Sangre 1966; 11: 177.
20. Lisker R, Ruiz-Reyes G, López G, Peral López AM, Zarate G. Características hematológicas hereditarias de la población mexicana. X. Estudio de una comunidad de origen italiano. Rev Invest Clín 1966; 18: 11.
21. Tamayo Pérez R, Montiel Palacios JM, Ruiz-Reyes G. Insuficiencia renal aguda experimental por sangre incompatible. Prevención con heparina. Prensa Med Mex. 1967; 2:200.
22. Ruiz-Reyes G, Montiel Palacios JM. Efecto eritropoyético del sulfato ferroso de liberación regulada en anemias por deficiencia en hierro. Medicina 1967; 47: 311.
23. Ruiz-Reyes G, Peña Obando C, Tamayo Pérez R. Acción de diversas sustancias sobre la fibrinógenopenia experimental inducida con veneno de bothrops atrox. Acta Científica Venezolana 1967; 18: 125.
24. Ruiz-Reyes G, Ibarra Oropeza S, Ramírez Zorrilla MJ, Castro R. Utilidad clínica de las variaciones de isoenzimas de anhidrasa carbónica eritrocítica en la detección de eritropoyesis megalobástica. Rev Invest Clín 1968; 20: 463.
25. Ruiz-Reyes G, Ramírez Zorrilla MJ. Rapid measurement of erythrocyte carbonic anhydrase isoenzymes by means of cellulose acetate membrane electrophoresis. Am J Clín Path 1968; 50: 677.
26. Ruiz-Reyes G. Eritropoyesis megalobástica y anhidrasas carbónicas eritrocíticas. Gac Med Méx 1969; 99: 345.
27. Ibarra Oropeza S, Ruiz-Reyes G, Loria A, Ramírez Zorrilla MJ, Mendoza López M, García García O. Variations des isoenzymes d'anhidrase carbonique eythrocytairedansl' erithropo se megaloblastique consecutive a la therapie anticonvulsive. Rev Europ Etud Clín Biol 1970; 15: 765.
28. Ruiz-Reyes G, Marín-López A, Ramírez-Zorrilla MJ. Anhidrasas carbónicas eritrocíticas y hemoglobina A2 en recién nacidos a término y prematuros. Biol Med Hosp Infant (Méx) 1970; 27: 447.
29. Ruiz-Reyes G, Díaz Carrasco RM, Ruiz-Reyes R. Efecto de la inyección endovenosa de radiopacos iodados sobre algunos parámetros de coagulación. Rev Mex Pat Clín 1970; 22: 12.
30. Ramírez Zorrilla MJ, Ruiz-Reyes G, Pérez Peredo CL. Procedimiento rápido para cuantificación de haptoglobina sérica por electroforesis en acetato de celulosa. Sangre 1971; 16: 127.
31. Lara-Alarcón R, Salomón Carrillo A, Ruiz-Reyes G. Ileo por anticoagulantes Rev Invest Clín 1971; 23: 55.
32. Zaráin García A, Díaz Carrasco RM, Ferreira O, Ruiz-Reyes G. Hemoglobina S-talasemia beta. Estudio de un caso. Medicina (Méx) 1971; 51: 567.
33. Ruiz-Reyes G, Falcó García J, Ballesteros Salazar C, Pérez-Peredo CL. Efecto de las radiaciones ionizantes sobre los niveles de haptoglobina sérica. Prensa Med Mex 1972; 37: 11.
34. Ruiz-Reyes G. Hemoglobinopatías (1a. parte) Rev Mex Pat Clín 1972; 24: 2.

35. Ruiz-Reyes G: Hemoglobinopatías (2a.parte) Rev Mex Pat Clín 1972; 24: 44.
36. Ruiz-Reyes G, Ramírez Zorrilla MJ, Martínez G, Sierra Escamilla A, Díaz Carrasco RM, Sánchez Ruiz A. Estudios con isoenzimas de anhidrasa carbónica eritrocítica. V. Detección inmunológica en recién nacidos y prematuros. Sangre 1972; 17: 243.
37. Peral López AM, Ruiz-Reyes G. El uricult: su valor en el diagnóstico de infección urinaria en la consulta diaria. Rev Fac Med 1972; 15: 227.
38. Ruiz-Reyes G: Hemoglobinas anormales y talasemia en México. Sangre 1973; 18: 333.
39. Ruiz-Reyes G, Ramírez Zorrilla MJ, Díaz Carrasco RM, Pérez Peredo CL, García B, Ibarra Oropeza S. Hemoglobinas anormales y elevación de hemoglobina A2 e isoenzimas de anhidrasa carbónica eritrocítica en población hospitalaria de Puebla. Gac Med Mex 1973; 105: 16.
40. Ruiz-Reyes G, Díaz Carrasco RM, Pérez Peredo CL, Ibarra Oropeza S, Marín López A. Radial immunoassay of erythrocyte carbonic anhydrase enzymes: a screening procedure to detect megaloblastic erythropoiesis. Rev Brasileira de Pesquisas Med Biol 1974; 7: 483.
41. Armenta Camacho J, Peral López AM, Ruiz Reyes G. Aislamiento de bacterias viables de moluscos fósiles del cretácico inferior de Puebla. Rev Latinoamer Microbiología 1974; 16: 213.
42. Díaz Carrasco RM, Pérez Peredo CL, Landero Acosta N, Ruiz-Reyes G. Investigación simultánea de diversos antígenos y anticuerpos por inmunoelectroforesis cruzada. Rev Mex Pat Clín 1974; 26: 27.
43. Aguirre Saldivar A, Díaz Carrasco RM, Ruiz-Reyes G. Deficiencia de catalasa eritrocítica en la ciudad de Puebla. Rev Invest Clín 1974; 26: 47.
44. Labastida Muñoz H, Flores Lima JL, Cruz Cruz D, Ruiz-Reyes G. Efecto de la administración prolongada del dextran de bajo peso molecular en coagulación intravascular diseminada experimental. Medicina 1974; 54: 201.
45. Gil Recasens ME, Peral López AM, Ruiz-Reyes G. Aislamiento de vibrio parahaemolyticus en casos de gastroenteritis y en mariscos crudos en la ciudad de Puebla. Rev Latinoamer Microbiol 1974; 16: 85.
46. Vergara Rodríguez J, Peral López AM, Ruiz-Reyes G. La contrainmuno-electroforesis aplicada a la clasificación serológica de streptococcus beta hemolítico. Rev Latinoamer Microbiol 1974; 16: 205.
47. Sánchez-Anzaldo FJ, Bastarrachea F. Genetic characterization of streptomycin-resistant and -dependent mutants of Escherichia coli K12. Mol Gen Genet 1974; 130: 47-64.
48. Lepe Zúñiga JL, Torres Díaz GE, Ruiz-Reyes G, Dorantes Meza S, Álvarez C. Hemoglobinopatía S-talasemia beta. Comunicación de dos casos en una familia mexicana. Bol Med Hosp Infant (Méx) 1976; 33: 661.
49. Landero Acosta N, Labastida Muñoz H, Ruiz-Reyes G. Evaluación de un grupo de pruebas de laboratorio en el diagnóstico del síndrome de coagulación intravascular diseminada. Medicina (Méx) 1976; 61: 65.
50. Molina-Ballesteros G, Zúñiga-Charles MA, Sanchez-Anzaldo FJ. Determination of delta aminolevulinic acid in urine in a population exposed to lead. Arch Invest Med (Mex) 1976; 7 (3):115-22.
51. Ruiz-Reyes G: Reflexiones sobre el ejercicio actual de la patología clínica. Rev Mex Pat Clín 1977; 27: 7.
52. Ruiz-Reyes G, Tabe Tabe D, Exaire Murad E. Quantitative counter immunoelectrophoresis for urinary fibrinogen-related antigens. Am J Clín Path 1977; 67: 174.
53. Sánchez-Anzaldo FJ. Lead air pollution in industrial areas. III. Biochemical aspects of lead poisoning. Gac Med Mex 1977; 113 (5): 221-3.
54. Sanchez-Anzaldo FJ, Fukuda R, Doi RH, Meares CF. Zinc is associated with the beta subunit of DNA-dependent RNA polymerase of Bacillus subtilis. Halling SM. Biochemistry 1977; 28: 2880-4.
55. Ruiz-Reyes G, Landero de Ruiz N, Armenta Olvera T. Immunoelectrocataphoresis: An immunoelectrophoresis variant to detect fibrinogen electrophoretic abnormalities. Rev Invest Clín (Méx) 1978; 30: 337.
56. Alarcon-Segovia D, Ruiz-Argüelles A, Fishbein E. Antibody to Nuclear Ribonucleoprotein Penetrates Live Human Mononuclear Cells through Fc Receptors. Nature 1978; 271: 67.
57. Alarcon-Segovia D, Ruiz-Argüelles A. Decreased Circulating Thymus Derived Cells with Receptors for the Fc Portion of Immunoglobulin G in Systemic Lupus Erythematosus. J Clin Invest 1978; 62: 1390.
58. Ruiz-Argüelles A, Diaz-Jouanen E, Llorente L, Garcia-Ramos G, Alarcon-Segovia D. Lymphocyte Receptors And Mitogen Or Antigen Induced In Vitro Cell Proliferation In Subacute Sclerosing Panencephalitis. Rev Invest Clin (Mex) 1978; 30: 351.
59. Guerrero García R, Rosillo de León J, Landero de Ruiz N, Padilla C, Ruiz-Reyes G. Concurrencia en dos hermanos de tres genes anormales de la hemoglobina: Hemoglobina S, talasemia beta y persistencia hereditaria de hemoglobina fetal. Sangre 1978; 23: 578.
60. Ruiz-Reyes G, Landero de Ruiz N, Armenta Olvera T, Sánchez Fernández M, Pérez de Sánchez CL. Gamopatías monoclonales. I. Distribución de clases y tipos de cadenas pesadas y ligeras en 182 casos Rev Invest Clín 1978; 30: 359.
61. Ruiz-Reyes G, Pina Cámara A, Felipe AE, Gravely ME, Huisman THJ. Delta- beta thalasemia in a Mexican family: Clinical differences among homozygotes. Hemoglobin 1978; 2: 513.
62. Ruiz-Reyes G. Anormalidades congénitas del fibrinógeno. Rev Mex Pat Clín 1978; 28: 7.
63. Molina-Ballesteros G, Zúñiga-Charles MA, Sanchez-Anzaldo FJ, Gonzalez-Ramirez JD. Urinary delta-aminolevulinic acid as a biological indicator throughout penicillamine therapy in lead intoxication. Arch Environ Health 1978; 33 (6): 308-13.

64. Ruiz-Argüelles A, Diaz-Jouanen E, Alarcon-Segovia D. Phainduced Cellular Cytotoxicity. Inhibition by a Nonoimmunoglobulin Factor Present In Sera Form Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 59.
65. Alarcon-Segovia D, Ruiz-Argüelles A, Fishbein E. Antibody Penetration into Living Cells. I. Intracellular Immunoglobulin In Peripheral Blood Mononuclear Cells From Patients With Mixed Connective Tissue Disease And Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1979; 35: 364.
66. Alarcon-Segovia D, Ruiz-Argüelles A, Llorente K. Antibody Penetration into Living Cells. II. Antiribonucleoprotein IgG Penetrates Into TG Lymphocytes Causing Their Deletion And The Abrogation Of Suppressor Function. *J Immunol* 1979; 122: 1855.
67. Alarcon-Segovia D, Ruiz-Argüelles A. Antibody Penetration into Living Cells. A new Mechanism of Immunologically Mediated "Damage". *Rev Invest Clin Mex* 1979; 31: 111.
68. Molina-Ballesteros G, Zúñiga-Charles MA, Sánchez-Anzaldo FJ, Garza-Chapa R. Lead: and its social implications and effects on health. *Gac Med Mex* 1979; 115 (2): 57-64.
69. Abud-Mendoza C, Ruiz-Argüelles A, Diaz-Jouanen E, Alarcon-Segovia D. Caracterización De Subpoblaciones De Linfocitos Circulantes En Pacientes Con Diversas Enfermedades Del Tejido Conjuntivo. *Rev Invest Clin (Mex)* 1979; 31: 11.
70. Molina Ballesteros G, Zúñiga-Charles MA, Sánchez-Anzaldo FJ. *Rev Invest Clin* 1979; 31 (3): 245-9.
71. Sánchez-Anzaldo FJ, Gómez R, Bastarrachea F. Paromomycin-resistant mutants of *Escherichia coli* K12 I. Cross-resistance to streptomycin and synergism of the mixture of both antibiotics. *Rev Latinoam Microbiol* 1979; 21 (3): 123-8.
72. Ruiz-Reyes G. Relaciones entre la clínica y el laboratorio. *Rev Med Univ Poblana* 1980; 1: 201.
73. Ruiz-Reyes G, Sánchez Fernández M, Munguía L, Marín López A, Cadena Serrano R. Evidencia inmunoelectroforética y funcional en algunos recién nacidos de una variante transitoria del fibrinógeno (¿fibrinógeno fetal?) *Bol Med Hosp Infant (Méx)* 1980; 37: 289.
74. Wilson JB, Lam H, Huisman THJ, Espinosa Turcott J, Ruiz-Reyes G. Hemoglobin G-San José in a mexican family. *Hemoglobin* 1980; 4: 95.
75. Garza-Chapa R, Leal-Garza C, Sánchez-Anzaldo FJ. Population genetics in the state of Nuevo León, Mexico. II. Genetic markers, frequencies and their possible association with chromosome damage in workers exposed to lead. *Arch Invest Med (Mex)* 1980; 11 (4): 547-59.
76. Alarcon-Segovia D, Ruiz-Argüelles A. Suppressor Cell Loss and Dysfunction In Mixed Connective Tissue Disease. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 314.
77. Ruiz-Argüelles A, Robles G, Alarcon-Segovia D. Suppressor T Cells and Their Function in Primary Biliary Cirrhosis. *Afr J Clin Exp Immunol* 1980; 1: 205.
78. Ruiz-Argüelles A, Alarcon-Segovia D, Llorente L, Del Giudice- Knipping JA. Heterogeneity of the Spontaneously Expanded and Mitogen Induced Generation of Suppressor Functions of T Cells on B Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1004.
79. Palacios R, Llorente L, Alarcon-Segovia D, Ruiz-Argüelles A, Diaz-Jouanen E. Autologous rosette-forming T cells as the responding cells in autologous mixed-lymphocyte reaction. *J Clin Invest* 1980; 65: 1527-1530.
80. Ruiz-Arenas R, Lepe-Zúñiga JL, Ruiz-Argüelles A, Landero de Ruiz N, Marín López A, Ruiz-Reyes G. Laser nephelometry quatitation of fibrinogen related antigens. *Am J Clin Path* 1981; 76: 284.
81. Espinosa Turcott J, Landero de Ruiz N, Armenta Olvera T, Murillo M, Ruiz-Reyes G. Hemoglobina G-San José asociada a esferocitosis hereditaria en una familia mexicana. *Rev Invest Clin* 1981; 33: 383.
82. Ruiz-Reyes G, Labastida Muñoz H, Ruiz-Argüelles GJ, Sánchez Fernández M, Landero de Ruiz N, Armenta Olvera T. Anormalidades electroforéticas del fibrinógeno en la cirrosis hepática. *Gac Med Méx* 1981; 117: 31.
83. Palacios R, Alarcon-Segovia D, Llorente L, Ruiz-Argüelles A, Diaz-Jouanen E. Human Post-Thymic Precursor Cells In Health And Disease. I. Characterization of the Autologous Rosette Forming T Cells as Post-Thymic Precursor. *Immunology* 1981; 42: 127.
84. Palacios R, Alarcon-Segovia D, Llorente L, Ruiz-Argüelles A, Fishbein E. Human Post-Thymic Precursor Cells In Health And Disease. II. Their Loss and Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus and Their Partial Correction with Serum Thymic Factor. *J Clin Lab Immunol* 1981; 5: 71.
85. Llerena JM, Ruiz-Argüelles A, Alarcon-Segovia D, Llorente L, Diaz-Jouanen E. Antibody Penetration Into Living Cells. V. Interference of Two Fcγ Mediated Functions: Antibody Penetration and Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity. *Immunology* 1981; 43: 249.
86. Palacios R, Ruiz-Argüelles A, Alarcon-Segovia D. Human Post-Thymic Precursor Cells In Health and Disease. IX. Normal Immunoregulatory Circuits in Rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Immunol* 1981; 43: 473.
87. Ruiz-Argüelles A, Llorente L, Diaz-Jouanen E, Alarcon-Segovia D. Optimal Conditions In 3h-Tdr Uptake Studies To Prevent Radiation Damage To Cells. A Scientimetric and Cytofluorographic Study. *Immunology* 1981; 44: 811.
88. Armenta de Lachevre T, Marín López A, Landero de Ruiz N, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Reyes G. Inmunocuantificación de proteínas de importancia hematológica por nefelometría de rayo laser. II anhidrasa carbónica eritrocítica. *Sangre* 1982; 27: 391.
89. Ruiz-Reyes G. Genetic markers identified in a private laboratory of the city of Puebla, México. *Acta Antropogenética* 1982; 6: 209.

90. Marín López A, Landero de Ruiz N, Armenta T, Ruiz-Argüelles GJ. Mieloma múltiple IgM. Reporte de un caso y breve revisión de la literatura. *Rev Invest Clín* 1982; 34: 175.
91. Alarcon-Segovia D, Ruiz-Argüelles A, Llorente L. Antibody Penetration into Living Cells III. Effect Of Anti- Ribonucleoprotein Igg On The Cell Cycle Of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 23: 22.
92. Ruiz-Argüelles A, Jett Jr, Ritts Re Jr. Stage Associated Incidence of Serum Circulating Immune Complexes in Patients with Untreated Bronchogenic Carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 1982; 12: 197.
93. Del Giudice Knipping Ja, Fishbein E, Ruiz-Argüelles A, Alarcon-Segovia D. Correlacion entre la Presencia de Anticuerpos Antinucleares y la Actividad Clínica del Lupus Eritematoso. *Acta Medica Dominicana* 1982; 4: 4.
94. Ruiz-Argüelles A, Seroogy Kg, Ritts Re Jr. In Vitro Effect of Cimetidine on Human Cell-Mediated Cytotoxicity I. Inhibition of Natural Killer (Nk) Cell Activity. *Cell Immunol* 1982; 69: 1.
95. Palacios R, Llorente L, Ruiz-Argüelles A, Diaz-Jouanen E. Human Post-Thymic Precursor Cells in Health and Disease. V. Stimulatory Effect of Serum Thymic Factor on the Cell Cycle of Post-Thymic Precursor Cells and in Their Generation of Tg and Tm Cells. *Immunology Letters* 1982; 4: 35.
96. Molina García O, Martínez Barreda C, Pérez Medrano C, Peral López AM. Frecuencia de anticuerpos séricos anti-vibrio parahaemolyticus en manejadores de alimentos. *Sal Pub Méx* 1983; 25: 273.
97. Bello A, Márquez JL, Ruiz-Reyes G, Dorantes S, Escanero A, Loperena L. Afibrinogenemia congénita absoluta. *Bol Med Hosp Infant (Méx)* 1983; 40: 325.
98. Ruiz-Reyes G: Hemoglobin variants in México. *Hemoglobin* 1983; 7: 603.
99. Juárez-Figueroa L, Ruiz-Argüelles A. A few additions to an overwhelming zoography. *Brit Med J* 1983; 287: 1911. Carta al editor.
100. Piedras J, Marín-López A, López-Karpovitch X, Sánchez-Anzaldo FJ, Corona D, Molina-Recio NY. Exposición crónica al plomo, repercusión en indicadores de síntesis del heme y metabolismo del hierro. *Sangre* 1983; 28: 738.
101. Ruiz-Argüelles GJ. Linfomas del intestino delgado. *Rev Invest Clín* 1983; 35: 267.
102. Ruiz-Argüelles A, Jett Jr, Ritts Re. Impaired Generation of Helper T Cells in a Patient with Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Malignant Thymoma. *J Clin Lab Immunol* 1983; 10: 165.
103. Ritts Re, Ruiz-Argüelles A, Weyl Kg, Bradley Al, Weihmeir B, Jacobsen Dj, Strehlo Bl. Establishment and Characterization of A Human Nonsecretory Plasmacytoid Cell Line and Its Hybridization with Human B Cells. *Int J Cancer* 1983; 31: 133.
104. Ruiz-Reyes G: Mieloma múltiple IgD KAPA. *Rev Med IMSS (Méx)* 1984; 22: 137.
105. Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Lobato-Mendizábal E, Gamboa Ojeda I, Sánchez-Anzaldo FJ. El cromosoma Philadelphia lesiona la célula totipotencial: trombocitosis primaria t (9q+; 22q-). *Rev Invest Clín* 1984; 36: 49.
106. Ruiz-Argüelles GJ, Gonchoroff NJ, Katzmman JA. Los enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tienen linfocitos circulantes con antígenos de células plasmáticas. *Rev Invest Clín* 1984; 36: 99.
107. Marín-López A, Lobato-Mendizábal E, Munive-Ordoñez I, Ruiz-Argüelles GJ. Inducción de diferenciación celular en el tratamiento de leucemias agudas: informe preliminar de la utilidad de las dosis bajas de arabinosido de citosina para la inducción de la remisión. *Rev Invest Clín* 1984; 36: 247.
108. Berges García A, Del Angel Guevara O, Ruiz-Reyes G, Dorantes-Meza S, Ibarra B, Landero de Ruiz N, Flores de Kuttel V. Hemoglobina E y talasemia beta en una familia mexicana. *Bol Med Hosp Infant (Méx)* 1984; 41: 205.
109. Ruiz-Argüelles A, Valls de Ruiz M, Ruiz-Argüelles GJ, Domínguez Barranco A, Ruiz-Reyes G. "Incomplete" pyroglobulin gamma chain disease in a patient with osteosclerotic myeloma. *Scand J Haemat* 1984; 33: 351.
110. Juárez Figueroa L, Marín López A, Morales-Romero R, Ruiz-Argüelles A. Prevalencia de la infección por rotavirus en niños con gastroenteritis en la ciudad de Puebla. *Rev Invest Clín* 1984; 36: 327.
111. Torres V, Kramer S, Holley K, Hartman G, Ville J, Ruiz-Argüelles A, Ritts Re Jr. Effect of Bacterial Immunization on Experimental Reflux Nephropathy. *J Urol* 1984; 131: 772.
112. Tovar Tovar F, Valls-de-Ruiz M, Igartúa-Araiza J, Ruiz-Argüelles A. Infecciones oculogenitales por chlamydia trachomatis en la ciudad de Puebla. *Rev Invest Clín* 1984; 36: 391. Carta al editor.
113. Ruiz-Argüelles A, Valls-de-Ruiz M, Ruiz-Argüelles GJ, Domínguez-Barranco A. On excluding monoclonal gammopathy. *Am J Clin Path* 1984; 81: 409. Carta al editor.
114. Ruiz-Argüelles GJ. Linfocitos B en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Sangre* 1984; 29: 223.
115. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Carrillo-Luna R, Madrid-Basurto J, Marín-López E. CRESI (complejo relacionado al SIDA). *Rev Invest Clín* 1984; 36: 307.
116. Ruiz-Argüelles GJ. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). *Rev Med IMSS (Méx)* 1984; 22: 137.
117. Ruiz-Argüelles A. Astonished reader. *Am J Clin Pathol* 1984;81:414. Carta al editor.
118. Ruiz-Argüelles A. Los estímulos para la investigación en México. *Higiene* 1984; 34: 65.
119. Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Lobato-Mendizábal E, Gamboa-Ojeda I, Sánchez-Anzaldo FJ. Philadelphia chromosome present in pluripotential cell: primary thrombocytosis t (9q+; 22q-). *Rev Invest Clin* 1984; 36 (1): 49-51.
120. Sánchez-Anzaldo FJ, Zuñiga-Charles MA, Martínez Morales M, Arrieta ND, Molina-Regio NY, Molina Ballesteros G. Statistical correlation between delta-aminolevulinic acid dehydratase activity and blood lead in exposed and non-exposed human populations. A tentative model. *Aguilar EM, Arch Invest Med (Mex)* 1984; 15 (2): 93-107.

121. Resendez-Perez D, Barrera-Saldaña HA, Morales-Vallarta MR, Ramirez-Bon E, Leal-Garza CH, Feria-Velazco A, Sanchez-Anzaldo FJ. Low-speed purification of human placental nuclei. *Placenta* 1984; 5(6): 523-32.
122. Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ, Presno-Bernal M, Deleze M, Ortiz-Lopez R, Vazquez-Prado J, Drenkard C, Cabiedes J, Alarcon-Segovia D. Protein C Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus and in Primary Antiphospholipid Syndrome. Relationship to Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum (Suppl)* 1985; 31: 567.
123. Ruiz-Argüelles GJ, Porras-Ramírez G, Rodríguez-Aguilar A. CALLA-positive B lymphocytes in cytomegalovirusinfectious mononucleosis. *Rev Invest Clín* 1985; 7: 135.
124. Ruiz-Argüelles GJ. Los anticuerpos monoclonales en medicina interna. Experiencia en la ciudad de Puebla. *Med Int de Méx* 1985; 1: 7-12.
125. Ruiz-Argüelles GJ. Síndromes mielodisplásicos. *Medicine* 1985; 9: 556.
126. Marín-López A, Ruiz-Argüelles GJ. Las leucemias agudas y su tratamiento. *Elementos* 1985; 21: 51.
127. Ambriz-Fernández R, Vázquez-Chávez C, Guttin-Freidkes E, Ruiz-Argüelles GJ, Wilkins-Gamiz A, Chávez Sánchez G, Pizzuto-Chávez J. Hemoperitoneo masivo, deficiencia endógena de protrombina y poliquistosis ovárica. *Rev Gastroenterol (Méx)* 1985; 50: 133.
128. Ruiz-Argüelles GJ, García-Herrera JL. Amiloidosis primaria generalizada: Desaparición del síndrome nefrótico con melfalan y prednisona. *Rev Mex Patol Clín* 1985; 32: 143.
129. Ruiz-Argüelles GJ. Hemocromatosis hereditaria (genética o idiopática). *Rev Invest Clín* 1985; 37: 395.
130. Ruiz-Argüelles GJ. Danazol in hypofibrinogenemia. *Clín Lab Haematol* 1985; 7: 183.
131. Ruiz-Argüelles GJ. Low-dose Ara-C in treatment of overt acute leukemia. *Br J Haematol* 1985; 61: 584.
132. Márquez Dávila G, Martínez Barreda CE. Predictive value of the "clue cells" investigation and the amine volatilization test in vaginal infections caused by *Gardnerella vaginalis*. *J Clín Microbiol* 1985; 22: 686.
133. Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles A, Nichols WL, Katzman JA. Acute megakaryoblastic leukemia: a prospective study of its identification and treatment. *Br J Haematol* 1986; 62: 55.
134. Gonchoroff NJ, Katzman JA, Garton JP, Ruiz-Argüelles GJ, Eilers CR, Greipp PR, Kyle RA. A Monoclonal antibody reactive with a subset of human plasma cells. *Br J Haematol* 1986; 62: 619.
135. Ruiz-Argüelles A, Ruiz-González DS, Presno Bernal M. Preparación y características de una globulina gama equina anti-timocitos humanos producida en México. *Rev Invest Clín* 1986; 38: 273.
136. Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B. Sensitive and rapid measurement of fibrino polymerization by laser nephelometry. *J Clín Pathol* 1986; 39: 227.
137. Ruiz-Argüelles GJ, Madrid-Martínez R. Importación no sexual del SIDA a México: un peligro del malinchismo. *Rev Invest Clín* 1986; 38: 113.
138. Ruiz-Argüelles GJ. The "lipstick-on-teeth" sign in Sjogren's syndrome. *N Engl J Med* 1986; 315: 1030.
139. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A. Crioglobulinemia Tipo III Secundaria a Infección por Virus no-A no-B de la Hepatitis. Una Causa de Resultados Falsos Positivos para Anticuerpos Anti-HIV. *Med Int Mex* 1986; 2: 101.
140. Ruiz-Argüelles GJ. Las leucemias agudas. *Clín Méd Méx* 1987; 1: 1.
141. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Ortega M, Ruiz-Argüelles A. Crioglobulinemia Mixta Policlonal (Tipo III): 4 Años de Experiencia en la Ciudad de Puebla. *Rev Asoc Med Int Mex* 1987; 3: 34.
142. Delgado-Llamas JL, Lopez-Karpovitch X, Marin-Lopez A, Presno-Bernal M, Romero-Garcia F, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ, Taboada C, Vazquez-Villegas V, Zarzosa ME. The Role of Antithymocyte Globulin (Atg) in the Treatment of Patients with Severe Aplastic Anemia. *Blood* 1987; 70: 132.
143. Ruiz-Argüelles GJ, Bejar-Lozano C, Ruiz-Argüelles A, Marín-López A, Deschamps E. Valor Pronóstico del Índice Mitótico de los Blastos de Pacientes con Leucemia Aguda. (informe preliminar). *Rev Asoc Med Int Mex* 1987; 3: 34.
144. Ruiz-Argüelles GJ. Danazol en hipofibrinogenemia: dos efectos paradójicos. *Rev Inves Clín* 1987; 39: 59.
145. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A. Crioglobulinemia Tipo III Secundaria A Infección Por Virus No-A, No-B, de la Hepatitis: Una Causa de Resultados Falsos Positivos para Anticuerpos Anti- HIV (Lav-I/Htlv-III). *Sangre* 1987; 32: 257.
146. Ruiz-Argüelles GJ, Marín López A, Ruiz-Argüelles A. Immunologic classification of the acute non-granular leukemias in the city of Puebla, México: Its value in the diagnosis and prognosis. *Rev Invest Clín* 1987; 39: 143.
147. Sánchez-Anzaldo FJ, Ruiz-Argüelles GJ, Ortiz-López R. Protoporfiria eritropoyética: Descripción del primer caso identificado en México. *Sangre* 1987; 32: 236.
148. Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Ruiz-Argüelles A, Valls-de-Ruiz M. Estudio prospectivo de la clasificación inmunológica de 128 casos de leucemia aguda linfoblástica en la ciudad de Puebla, México. *Rev Invest Clín* 1987; 39: 137.
149. Said Fernández S, Navarro Marmolejo L, Montes de Oca R, Sánchez Anzaldo FJ, Leal Garza C, González García MT. Obtención de extractos solubles de tres variedades de frijol común (*phaseolus vulgaris*) con actividad mitogénica sobre linfocitos humanos. Determinación de su confiabilidad para uso clínico. *Arch Invest Med (Méx)* 1987; 18: 193.
150. Ruiz-Argüelles A, Langholz P. Detección de anticuerpos en la membrana eritrocitaria de pacientes politransfundidos por inmunoanálisis enzimático. *Rev Invest Clín* 1987; 39: 35.
151. Valls-de-Ruiz M, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ, Ambriz-Fernández R. Prothrombin "Mexico city", an

- asymptomatic autosomal dominant prothrombin variant. *Am J Haematol* 1987; 24: 229.
152. Ruiz-Argüelles GJ, Toquero-Franco JO. Evidencia del origen premieloide de las anemias dishemopoyticas: Leucemia aguda linfoblástica de linfocitos B posterior a un síndrome mielodisplásico indiferenciado (tipo I de la clasificación FAB). *Rev Invest Clín* 1987; 39: 241.
 153. Ruiz-Argüelles GJ. Immunophenotype of the blast cells in the refractory anemias with excess of blasts. *Br J Haematol* 1987; 65: 124.
 154. Márquez-Dávila G, Martínez Barreda CE, Peral López AM. Prevalencia de chlamydia trachomatis y otros microorganismos patógenos en 1800 secreciones genitales. *Rev Mex Patol Clín* 1987; 34: 75.
 155. Valls-de-Ruiz M, Igartúa Araiza J, Ruiz-Argüelles A. Evaluación de la respuesta humoral específica contra los virus del herpes simple en pacientes con conjuntivitis herpética. *Rev Invest Clín* 1987; 39: 339.
 156. Mercado Díaz MA, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Vázquez-Valdez E, Porras-Ramírez G. Acceso vascular prolongado para tratamientos hematológicos: experiencia en la ciudad de Puebla. *Rev Invest Clín* 1987; 39: 333.
 157. Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Ruiz-Argüelles A. Determinación del fenotipo inmunológico de las leucemias agudas en la ciudad de Puebla, México: Identificación de 19 casos de leucemia aguda megacarioblástica, la variedad m7 de la clasificación FAB. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo* 1987; 42: 290.
 158. Delgado-Lamas JL, López-Karpovitch X, Marín-López A, Presno-Bernal M, Romero-García F, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-González DS, Taboada C, Vázquez-Villegas V, Zarzosa ME. Utilidad de las dosis bajas de una globulina anti-timocito preparada en México en el tratamiento de la anemia aplásica grave. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo* 1987; 42: 298.
 159. Said-Fernández S, Navarro-Marmolejo L, Montes de Oca R, Sánchez-Anzaldo FJ, Leal-Garza C, González-Garza MT. Preparation of soluble extracts with mitogenic activity on human lymphocytes from 3 varieties of common beans (*Phaseolus vulgaris*). Determination of their reliability for clinical use. *Arch Invest Med (Mex)* 1987; 18 (3): 193.
 160. Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Ruiz-González DS. Expresión del Calla (Antígeno de la Leucemia Aguda Linfoblástica Común) por los Blastos de un Paciente con Leucemia Aguda Megacarioblástica (Fab-M7). *Sangre* 1987; 32: 255.
 161. Lobato-Mendizábal E, Anaya-Galindo R, Ruiz-Argüelles A, Galicia-Reyes A, Ruiz-Argüelles GJ. Identificación del Primer Paciente Mexicano con Deficiencia Congénita de Proteína C de la Coagulación. *Sangre* 1987; 32: 260.
 162. Ruiz-Argüelles A, Ponce de León S, Presno Bernal M, Ponce de León A, Ortiz López R, Rojas G. Increased detection of human immunodeficiency virus antigen carriers through simultaneously assaying plasma and extracts from resting and phytohaemagglutinin-stimulated peripheral blood mononuclear cells. *J Virol Methods* 1988; 22: 329.
 163. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A. Síndrome hiper-eosinofílico idiopático o primario (ship). Descripción de 6 casos y revisión de la literatura. *Rev Invest Clín* 1988; 40: 391.
 164. Ruiz-Argüelles A, Presno Bernal M, Deschamps E. Identification of rheumatoid factor subsets with distinct antinuclear cross-reactivity by immunoblotting. *Clín Immunol Newslett* 1988; 9: 44.
 165. Ruiz-Argüelles GJ. Transient anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibodies in the spouse of a man with leukemia and transfusion-associated HIV infection. *Rev Invest Clín* 1988; 40: 17.
 166. Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Ruiz-González DS, Pérez-Romano B. A prospective trial of the treatment of acute megakaryoblastic leukemia. *Clín Lab Haematol* 1988; 10: 15.
 167. Ruiz-Argüelles A. Spontaneous reversal of acquired autoimmune dysfibrinogenemia apparently due to the production of an anti-idiotypic antibody directed to an interspecies cross-reactive idiotype expressed on anti-fibrinogen antibodies. *J Clin Invest* 1988; 82: 958.
 168. Ruiz-Argüelles A. Aplicación de la cromatografía de líquidos de alta resolución para la determinación de la especificidad de anticuerpos monodirigidos contra proteínas solubles. *Bioquímica (Méx)* 1988; 51: 23.
 169. Orozco H, Guraieb R, Takahashi T, García-Tsao G, Hurtado R, Anaya R, Ruiz-Argüelles GJ, Hernández-Ortiz J, Casillas MA, Guevara L. Deficiency of protein C in patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 1988; 8: 1110.
 170. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E, Marín López A. The incidence of hybrid acute leukemias. *Leuk Res* 1988; 12: 707.
 171. Valls-De-Ruiz M, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ, Vazquez-Prado J. Caracterización de una Variante Trombogénica del Fibrinógeno Identificada en la Ciudad de Puebla, Mexico. *Sangre* 1988; 33: 66.
 172. Ruiz-Argüelles GJ, Bejar-Lozano C, Ruiz-Argüelles A, Marín-López A, Deschamps E. Valor Pronóstico del Índice Mitótico de los Blastos de Pacientes con Leucemia Aguda. *Sangre* 1988; 33: 84.
 173. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Presno-Bernal M, Deleze M, Ortiz-Lopez R, Vazquez-Prado J, Drenkard C, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D. Coagulation Protein C Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus and in Primary Anti-Phospholipid Syndrome. *Blood* 1988; 72 (Suppl 1) Abst. 1406.
 174. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Presno-Bernal M, Deleze M, Ortiz-López R, Vázquez-Prado J, Drenkard C, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D. Prevalencia Alta de Deficiencias Adquiridas de los Mecanismos Anti-Trombóticos Naturales (Proteína C, Proteína S y Antitrombina III) en Lupus Eritematoso Generalizado y en Síndrome Primario de Anticuerpos Anti- Fosfolípido: su Relación con Trombosis

- y con Anticuerpos Anti-Cardiolipina. *Rev Asoc Med Int Mex* 1988; 4: 116.
175. Bejar-Lozano C, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Marín-López A: El Índice de Marca de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) de los Blastos de Pacientes con Leucemia Aguda es un Índice Pronóstico de la Respuesta al Tratamiento y de la Supervivencia. *Rev Asoc Med Int Mex* 1988; 4: 118.
176. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Delezé M, Alarcón Segovia D. Acquired protein C deficiency in a patient with primary antiphospholipid syndrome. Relationship to reactivity of the anticardiolipin antibody with thrombomodulin. *J Rheumatol* 1989; 16: 381.
177. Delgado-Lamas JL, López-Karpovitch X, Marín-López A, Romero-García F, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-González DS, Taboada C, Vázquez-Villegas V, Zarzosa ME. Low doses of high-potency antithymocyte globulin (ATG) in severe aplastic anemia: experience with Mexican ATG. *Acta Hematol* 1989; 81: 70.
178. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A. Dosis altas de arabinosido de citosina en el tratamiento de pacientes con leucemia aguda refractaria o en recaída. *Rev Invest Clín* 1989; 41: 139.
179. Presno Bernal JM, Ruiz Argüelles A. Parámetros de laboratorio de utilidad pronóstica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Lab Acta* 1989; 1: 24.
180. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Toquero-Franco O. Efecto del danazol en deficiencia heterocigota de la proteína C de coagulación agravada por sepsis por *Salmonella typhi*. *Bol Med Hosp Inf (Méx)* 1989; 46: 343.
181. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A. Dosis altas de Ara-C (DAAC) en el tratamiento de la leucemia aguda (LA). *Sangre* 1989; 34: 78. Carta al editor.
182. Ruiz-Argüelles GJ, San Miguel JF. Leucemias megacarioblásticas. *Sangre* 1989; 34: 350.
183. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ. Prevalencia alta de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) asociado a transfusión en Puebla, México. *Rev Invest Clín* 1989; 41: 147.
184. Ruiz-Argüelles GJ. Medicina privada e investigación biomédica. *Rev Invest Clín* 1989; 41: 193. Carta al editor.
185. Ruiz-Argüelles GJ. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas en la ciudad de Puebla, México. Experiencia de 3 años. *Gac Med Mex* 1989; 125: 283.
186. Ruiz-Argüelles GJ. El laboratorio en el estudio de pacientes con trombosis y estados pre-trombóticos. *Gac Med Mex* 1989; 125: 191.
187. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A. Leukaemia and nutrition I. Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 1989; 13: 899.
188. Béjar-Lozano C, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Lobato Mendizábal E, Marín-López A. The pretreatment DNA-labeling index of the blast cells of patients with acute leukaemia as a prognostic factor in the outcome to treatment: the concept of g-0 acute leukaemia. *Clín Lab Haematol* 1989; 11: 339.
189. Ruiz-Argüelles A, Presno-Bernal M. Demonstration of a cross-reactive idiotype (idRG) in rheumatoid factors from patients with rheumatoid arthritis but not in rheumatoid factors from healthy aged subjects. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 134.
190. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Lobato-Mendizábal E, Presno-Bernal M, Carrillo-Olivares M, Álvarez Amaya C. Infusión Endovenosa del Anticuerpo Monoclonal J5 (Anti-Calla/Cd10) en el Tratamiento de un Paciente con Leucemia Aguda Linfoblástica Pre-B. *Rev Asoc Med Int Mex* 1989; 5 (4): 96.
191. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Figueroa-Sandoval S. Hipercalcemia y Lesiones Osteolíticas Asociadas a Linfoma Primario de Médula Ósea de Células Pre-B. *Rev Asoc Med Int Mex* 1989; 5 (4): 97.
192. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles A. Danazol Induces Increase in the Activity of Coagulation Protein C and not Only in its Antigenic Properties. *Blood* 1990; 76: 519.
193. Ruiz-Argüelles GJ, Drenkard C, Ruiz-Argüelles A, et al. Deficiencies of Natural Anticoagulants in Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome and in Their Healthy Relatives. *Blood* 1990; 76: 518.
194. Ruiz-Argüelles GJ, Alarcón-Segovia D. "Mexican aspirin": Aderogatory term. *Am J Hematol* 1990; 34: 159. Carta al editor.
195. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Lobato-Mendizábal E, et al. Disturbances in the Tissue Plaminogen Activator/ Plasminogen Activator Inhibitor (Tpa/Pai) in Systemic Lupus Erythematosus: Another Possible Cause of the Lupus Thrombophilia. *Blood* 1990; 76: 519a.
196. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pacheco-Pantoja E, Presno-Bernal M, Díaz-Gómez F, Lobato-Mendizábal E, Drenkard C, Deleze M, Alarcón-Segovia D. Mecanismos de la Trombofilia Lúpica. *Rev Asoc Med Int Mex* 1990; 6: 105.
197. Ruiz-Argüelles GJ. En el tratamiento de leucemia aguda se obtienen resultados tan buenos como en los países desarrollados; sin embargo. *Rev Invest Clín* 1990; 42: 161. Carta al editor.
198. Ruiz-Argüelles GJ, Ganci-Cerrud G, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles A. Fenotipo Inmunológico de las Células Linfoides de una Paciente con Enfermedad de Cadenas Pesadas Gamma. *Rev Asoc Med Int Mex* 1990; 6: 132.
199. Lobato-Mendizábal E, Marín-López A, Presno Bernal M, Ruiz-Argüelles GJ. Congenital acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. *Leukemia Lymphoma* 1990; 2: 137.
200. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles A. El Danazol Causa Incremento de la Actividad de la Proteína C (Pc) de Coagulación en Pacientes con Formas Tanto Heredadas Como Adquiridas de la Deficiencia. *Rev Asoc Med Int Mex* 1990; 6: 120.

201. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Lobato-Mendizábal E, Dian-Gomez F, Pacheco-Pantoja E, Drenkard C, Alarcón-Segovia D. Alteraciones en el Sistema Antitrombótico: Activador Tisular del Plasminogeno/Inhibidor del Activador del Plasminogeno (Tpa/Pai) en Lupus Eritematoso Generalizado (Leg). *Rev Asoc Med Int Mex* 1990; 6: 105.
202. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, García-Gallardo E, Marín-López A, Marín López E. Informe preliminar de las dosis bajas de azidotimidina (AZT) en el tratamiento de pacientes con estado III de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Invest Clín* 1990; 42: 88.
203. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ. Leucemia y desnutrición. II: La magnitud de la quimioterapia de "mantenimiento" como factor pronóstico de la supervivencia de pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. *Rev Invest Clín* 1990; 42: 81.
204. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ. Proteína C, proteína S y trombomodulina: Uno de los mecanismos antitrombóticos naturales. *Rev Invest Clín* 1990; 42: 54.
205. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ. Leucemia y desnutrición. III: Efecto del tratamiento quimioterápico sobre el estado nutricional y su repercusión en la respuesta terapéutica de pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. *Sangre* 1990; 35: 189.
206. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Labardini-Méndez JR, Rodríguez-Mejorada M. Linfoma gástrico primario: incidencia, factores pronósticos y efecto del tratamiento con quimioterapia. *Sangre* 1990; 35: 257.
207. Ruiz-Argüelles GJ. Consecuencias oncológicas de la contaminación. *Bol Inf Soc Mex Ing Amb* 1990; 1: 3.
208. Ruiz-Argüelles GJ. Editorial *Rev Soc Hidal Med Int* 1990; 1: 4.
209. Ruiz-Argüelles GJ. Naturaleza y riesgo: Hematología. *Rev Asoc Med Int Mex* 1990; 6: 51.
210. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Vivanco-Jiménez M, López-de-la-Cruz G. Síndrome de Dacie: Comunicación de un caso y breve revisión de la literatura. *Rev Asoc Med Int Méx* 1990; 6: 20.
211. Rev Invest Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Figueroa S. Hipercalcemia y lesiones osteolíticas asociadas a linfoma primario de médula ósea de células pre-B. Informe de un caso. *Rev Invest Clín* 1990; 42: 226.
212. Reyes-Cruz G, Hernández-Acasiete M, Ruiz-Reyes G. Identificación de un foco de talasemia beta en Tamiahua, Veracruz. *Rev Invest Clín* 1990; 42: 189.
213. Quiñones-Galván A, Halabe Cheren J, Lifshitz-Guinszberg A, Ruiz Argüelles GJ. Gluten-free diet in the management of AIDS-associated enteropathy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 806.
214. Ruiz-Argüelles GJ, Méndez-Bello MA, Sánchez-Anzaldo FJ, Lobato-Mendizábal E. Thrombotic thrombocytopenic purpura presenting in patients with inherited coagulation protein C deficiency. *Rev Iber Tromb Hemost* 1990; 3: 133.
215. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Sánchez-Anzaldo FJ, Ramiro-Hernández M. Leucemias agudas híbridas (LAH) con cromosoma Filadelfia: t (9q+; 22q-). *Rev Med Int (Méx)* 1990; 6: 77.
216. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Leucemia aguda en testigos de Jehová: Dificultades en su manejo. *Rev Invest Clín* 1990; 42: 317.
217. Ruiz-Argüelles A. Síndromes mononucleósicos. III. El laboratorio en el diagnóstico de los síndromes mononucleósicos. *Gac Med Méx* 1990; 126: 396.
218. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Alarcón-Segovia D. Possible mechanisms on the relationship of antiphospholipid antibodies and deficiencies of the protein c/s system. *Br J Haematol* 1991; 77: 568.
219. Ruiz-Argüelles GJ, Delezé M, Alarcón-Segovia D. Correctly diagnosing a newly characterized syndrome. *Am J Hematol* 1991; 37: 135.
220. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Alarcón-Segovia D, Drenkard C, Villa A, Cabiedes J, Presno-Bernal M, Delezé M, Ortiz-López R, Vázquez-Prado J. Natural anticoagulants in systemic lupus erythematosus. Deficiency of protein s bound to C4bp associates with recent history of venous thrombosis and the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1991; 18: 552.
221. Ruiz-Argüelles GJ, Ganci-Cerrud G, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles A. Fenotipo Inmunológico de las Células Linfoides de una Paciente con Enfermedad de Cadenas Pesadas Gamma. *Sangre* 1991; 36: 65.
222. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Lobato-Mendizábal E, Díaz-Gómez F, Pacheco-Pantoja E, Drenkard C, Alarcón-Segovia D. Alteraciones en el Sistema Antitrombótico Tpa/Pai en Lupus Eritematoso Generalizado (LEG). *Sangre* 1991; 36: 151.
223. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ. Leucemia aguda linfoblástica de células pre-B; una variedad de mal pronóstico. *Sangre* 1991; 36: 1.
224. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Lobato-Mendizábal E, Díaz-Gómez F, Pacheco-Pantoja E, Drenkard C, Alarcón-Segovia D. Disturbances in the tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor (TPA/PAI) system in systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1991; 37: 9.
225. Ruiz-Argüelles A. Inducción experimental de factores reumatoides de baja afinidad y reactividad cruzada con nucleoproteínas no histonas mediante anti-idiotipos dirigidos a factores reumatoides de alta afinidad y reactividad cruzada con histonas H1 y H2b. *Gac Med Méx* 1991; 127: 13.
226. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Lobato-Mendizábal E, Presno-Bernal M, Carrillo-Olivares M, Álvarez-Amaya C. Infusión Endovenosa del Anticuerpo Monoclonal J5 (Anti-Calla/Cd10) en el Tratamiento de una Paciente con Leucemia Aguda Linfoblástica Pre-B. *Sangre* 1991; 36: 65.
227. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles A. El Danazol Causa Incremento de la Actividad de la Proteína C (PC) de Coagulación en Pacientes con Formas Tanto Heredadas como Adquiridas de la Deficiencia. *Sangre* 1991; 36: 151.

228. Drenkard C, Alarcón-Segovia D, Granados J, Villa A, Cabiedes J, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Deleze M. Deficiencias de Anticoagulantes Naturales en Pacientes con Síndrome de Anti-Fosfolípido Primario y en sus Familiares Sanos. Relación con Marcadores del Sistema Mayor de Histocompatibilidad. *Rev Mex Reumatol* 1991; 6: 13.
229. Ruiz-Argüelles A. La actividad científica de los patólogos clínicos en México. *Rev Mex Patol Clín* 1991; 38: 57.
230. Ruiz-Argüelles A. Estructura actual y tendencias futuras de la división científica de la Federación Internacional de Química Clínica. *Bioquímica* 1991; 16: 42.
231. Ruiz-Reyes G. El rezago tecnológico en medicina. Alternativas II. En laboratorio. *Gac Med Méx* 1991; 127: 484.
232. Márquez-Dávila G, Martínez-Barreda C, Suárez-Ramírez I. Cápsulas de víbora desecada: Una fuente potencial de infección por bacterias gram negativas. *Rev Invest Clín* 1991; 43: 315.
233. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ganci-Cerrud G, Lozano-de-la-Vega A, Labardini-Méndez J. Tratamiento a largo plazo y factores pronósticos en leucemia aguda mieloblástica del adulto. Experiencia del grupo INNSZ (Puebla-Monterrey-México). *Rev Invest Clín* 1991; 43: 215.
234. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Lobato-Mendizábal E, Presno-Bernal M, Álvarez-Amaya C. Infusion of anti-CD10 monoclonal antibody (J5) following ablative chemotherapy in a patient with refractory pre-B acute lymphoblastic leukemia. *Rev Invest Clín* 1991; 43: 259.
235. Piña-Flores LI, Ruiz-Reyes G. Hemoglobina I-Filadelfia [alfa 16 (a14) lys -> glu] en una familia mexicana identificada durante una encuesta realizada en el estado de Chiapas. *Rev Invest Clín* 1991; 43: 252.
236. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Ganci-Cerrud G. Efecto del estado socioeconómico sobre la respuesta terapéutica de niños con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. *Neoplasia* 1991; 8: 161.
237. Marín-López A, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ. La desnutrición es un factor pronóstico adverso en la respuesta al tratamiento y supervivencia de pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. *Gac Med Méx* 1991; 27: 125.
238. Pavlovsky S, Fernández I, Palau V, Santarelli MT, De-Bellis R, Ruiz-Argüelles GJ, Brandalise S. Combination of rubidazone and cytosine arabinoside in the treatment of first relapse in acute myelocytic leukemia. *Ann Oncol* 1991; 2: 441-2.
239. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles A, Labardini-Méndez J. Resultados Obtenidos en el Tratamiento de la Leucemia Aguda Mieloblástica del Adulto: Experiencia del Grupo Cooperativo INNSZ en 108 Pacientes. *Rev Med Int (Méx)* 1992; 8: 8.
240. Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Angles-Cano E, Ruiz-Argüelles GJ, Drenkard C, Alarcón-Segovia D. Mecanismos de la trombocitopenia lúpica: investigación de anticuerpos séricos contra el activador tisular del plasminógeno (t-PA) en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG). *Sangre* 1992; 37: 95.
241. Ruiz-Argüelles GJ. En relación al trabajo de síndrome de POEMS. *Rev Invest Clín* 1992; 44: 444.
242. Montfort I, Ruiz-Argüelles A and Pérez-Tamayo R. Phenotypic heterogeneity in the expression of a 30 kDa cysteine proteinase in axenic cultures of entamoeba histolytica. *Archives of Medical Research* 1992; 23: 99.
243. Medina-Escobedo G, Rodríguez-Moguel LC, Ruiz-Argüelles A, López-Briano MR, Pérez-Romano B, Sánchez-Martínez ME, López Corella E. Carcinoma nasofaríngeo en niños. Un estudio de ocho casos. *Patología* 1992; 30: 123.
244. Ruiz-Argüelles A. Flow cytometry in the clinical laboratory. Principles, applications and problems. *Clínica Química Acta* 1992; 211: S13.
245. Ibid: *Ann Biol Clín* 1992; 50: 735.
246. Ibid: *Bioquímica Clínica* 1992; 16: 985.
247. Ruiz-Argüelles A. Editorial. *Bioquímica* 1992; 4 (VII): 14-15.
248. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E, San-Miguel JF, González M, Caballero MD, Ruiz-Argüelles A, Orfao A, Gómez-Almaguer D, Vidriales B, Ruiz-Reyes G, López-Borrascas A. Long-term results of the treatment of patients with acute megakaryoblastic leukaemia: a multicenter study. *Br J Haematol* 1992; 82: 671.
249. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Labardini-Méndez J, Gómez-Almaguer D, Ganci-Cerrud G, Lozano-de-la-Vega A. Empleo de quimioterapia no inductora de hipoplasia medular en el tratamiento de pacientes adultos con LAM., resultados del grupo cooperativo INNSZ. *Rev Invest Clín* 1992; 44: 63.
250. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ. Las dosis bajas de azidotimidina, asociadas o no con aciclovir, son útiles en el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Rev Invest Clín* 1992; 44: 161.
251. Ruiz-Argüelles GJ. Pentoxifilina en SIDA. *Rev Invest Clín* 1992; 44: 285. Carta al editor.
252. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Labardini-Méndez J, Gómez-Almaguer D, Ganci-Cerrud G, Lozano-de-la-Vega A. Comparación de dos esquemas de quimioterapia en la leucemia aguda mieloblástica del adulto. Resultados del grupo cooperativo INNSZ. *Rev Invest Clín* 1992; 44: 63.
253. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Aguila-Gasparín E. Citometría de flujo en la inmunotipificación de las leucemias agudas. *Rev Invest Clín* 1993; 45: 93. Carta al editor.
254. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E. Respuesta de los autores. *Rev Invest Clín* 1993; 45: 181. Carta al Editor.
255. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Marín-López A. Bloqueo de los receptores FC en pacientes con trombocitopenia refractaria crónica. *Rev Invest Clín* 1993; 45: 182. Carta al editor.
256. Ruiz-Argüelles GJ. Malnutrition is a prognosis factor in childhood lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 1993; 43: 155.
257. Ruiz-Argüelles GJ, Apreza-Molina MG, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles A. The infusion of anti RhO (d) opsonized

- erythrocytes may be useful in the treatment of patients, splenectomized or not, with chronic refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. A prospective study. *Am J Hematol* 1993; 43: 72.
258. Ruiz-Argüelles A. El laboratorio de inmunología en padecimientos del tubo digestivo. *Rev Méx Gastroenterol* 1993; 58: 77.
 259. Ruiz-Argüelles A. The need for standardization in clinical flow cytometry. *Ann Biol Clín* 1993; 51: 344.
 260. Ruiz-Argüelles A, Vázquez-Prado J, Delezé M, Pérez-Romano B, Drenkard C, Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles GJ. Presence of serum antibodies to coagulation protein C in patients with systemic lupus erythematosus is not associated with antigenic or functional protein C deficiencies. *Am J Hematol* 1993; 44: 58.
 261. Ruiz-Argüelles GJ, Lagunes-Yannelli B, Mercado-Díaz L. Didesoxicidina zidovudina secuenciales en infección avanzada por virus VIH-1. Estudio fase II. *Rev Invest Clín* 1993; 45: 145.
 262. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Alarcón-Segovia D. Protein S deficiency associated to anti-protein S antibodies in a patient with mixed connective-tissue disease and its reversal by danazol. *Acta Haematol* 1993; 89: 206.
 263. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Alemán Hoey DD, Arizpe-Bravo D, Marín-López A, Ocejo-Rodríguez A. Autotransplante de células hematopoyéticas totipotenciales movilizadas a la sangre periférica con filgrastim, en leucemia aguda. *Rev Invest Clín* 1993; 45: 479.
 264. Del-Cañizo MC, Orfao A, Vidriales B, López-Berges MC, San-Miguel JF, Ruiz-Argüelles GJ. Leucemias agudas megacarioblásticas. *Sangre* 1993; 38: 167.
 265. Pérez-Romano B, Velasco-Bárcena A, Marín-López A, Ruiz-Argüelles A. Demostración de tetraploidia confinada a blastos definidos por el fenotipo CD2+/CD19+, mediante análisis citofluorográfico multiparamétrico, en un caso de leucemia aguda bifenotípica. *Acta Bioq Clín Latinoamer* 1993; 3: 307.
 266. Ruiz-Argüelles GJ. Más sobre el proceso editorial de la RIC. Respuesta del autor. *Rev Invest Clín* 1994; 46: 246.
 267. Ruiz-Argüelles GJ, San-Miguel JF. Cell surface markers in multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 1994; 69: 684.
 268. Ruiz-Argüelles GJ, Anaya-Ruiz S, Lagunes-Yannelli B, Mercado-Díaz L. Estudio fase II de la administración secuencial de zidovudina (AZT) zalcitabina (ddC) y didanosina (ddI) a pacientes con infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). *Rev Med Int* 1994; 10: 61.
 269. Ruiz-Argüelles A. En relación al conteo de células TCD4+. *Rev Invest Clín* 1994; 46: 75. Carta al editor.
 270. Pavlovsky S, González-Llaven J, García-Martínez MA, Sobrevilla P, Eppinger-Helft M, Marín L, López-Hernández N, Fernández I, Rubio ME, Ibarra S, Lluésma M, Ruiz-Argüelles G, Jose-de-Diego F. A randomized study of mitoxantrone plus cytarabine versus daunomycin plus cytarabine in the treatment of previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 1994; 69: 11.
 271. Ruiz-Argüelles GJ. Palabras de recepción como socio honorario de la Academia Nacional de Medicina al Dr. E. Donnal Thomas. *Gac Med Méx* 1994; 130: 291.
 272. Ruiz-Argüelles GJ, Lagunes-Yannelli B, Mercado-Díaz L, Aleman-Hoey DD. Survival of patients with advanced HIV infection treated with 300 mg/d of zidovudine: A prospective study. *Rev Invest Clín* 1994; 46: 491.
 273. Ruiz-Argüelles GJ. Laboratory measurement of human cytokines. *J Intl Fed Clín Chem* 1995; 7: 12.
 274. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Marín-López A, Larregina-Díez A, Apreza-Molina MG. Filgrastim-mobilized peripheral-blood stem cells can be stored at 4 degrees and used in autografts to rescue high-dose chemotherapy. *Am J Hematol* 1995; 48: 100.
 275. Ayala Ar Vasconcelos D, Guadalajara JF, Treviño-Becerra A, Miranda-Chávez ME, Ruiz-Argüelles A. The Aging Process. *Gac Med Mex* 1995; 131: 157-172.
 276. Ruiz-Argüelles GJ, Apreza-Molina MG, Alemán-Hoey DD, Gómez-Almaguer D, Marín-López A, Mercado-Díaz L. Outpatient supportive therapy after induction to remission therapy in adult acute myelogenous leukaemia (AML) is feasible: a multicentre study. *Eur J Haematol* 1995; 54: 18.
 277. Martínez-Lavin M, Fonseca C, Amigo Mc, Nava A, Reyes Pa, Ruiz-Argüelles A. Antiphospholipid Syndrome In Patients With Cyanotic Congenital Heart Disease. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 489-491.
 278. Gómez-Almaguer D, Pinkel D, Piñeiro LA, Ruiz-Argüelles GJ. Leucemias agudas. Programa Educativo 1995. Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A.C. *Rev Invest Clín* 1995; 47 (Suppl 1): 20.
 279. Gómez-Almaguer D, Montemayor J, González-Llano O, Ruiz-Argüelles GJ, Betz NL, Marfil-Rivera J. Leukemia and nutrition IV. Improvement in the nutritional status of children with standard-risk tolerance of continuation chemotherapy. *Int J Ped Hematol/Oncol* 1995; 2: 53.
 280. Ruiz-Argüelles A, Anglés-Cano E, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles GJ, Deleze M, Alarcón-Segovia D, Gaussem P. Serum antibodies to distinct epitopes of the tissue-type plasminogen activator (t-PA) in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1995; 49: 109.
 281. Pérez-Jáuregui J, Escate-Cavero A, Vega-Galina J, Ruiz-Argüelles GJ, Macip-Nieto G. Probable intoxicación por coumarínicos al ingerir un anti-inflamatorio. *Rev Invest Clín* 1995; 47: 311.
 282. Vázquez-Prado J, Sánchez-Anzaldo FJ, Ruiz-Argüelles GJ, Marín López E, Lobato-Mendizábal E. A modified spectrophotometric assay for porphobilinogen deaminase: its application in the detection of both carriers and patients with acute intermittent porphyria. *J Inher Metabo Dis* 1995; 18: 66.
 283. Ruiz-Argüelles A, Palacios-Boix A, Pineo GF. Hemocitopenias de origen inmune. *Rev Invest Clín* 1995; 47 (Suppl 1): 57.

284. Sobrevilla-Calvo P, López-Karpovitch X, Piedras-Ros J, Ruiz-Argüelles A, Mayani-Viveros H. Trasplante de células totipotenciales de sangre periférica. *Rev Invest Clín* 1995; 47 (Supl 1): 79.
285. Ruiz-Reyes G, Romero-García F, Ruiz-Argüelles A, San-Miguel JF. Mieloma múltiple. *Rev Invest Clín* 1995; 47 (Supl 1): 115.
286. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A. Atra-Induced gingival infiltration: Report of a case. *Am J Hematol* 1995; 49: 364.
287. Ruiz-Argüelles A. Editorial. *Laboratorio y Medicina* 1995; 12: 4.
288. Ruiz-Argüelles A. Utilidad de la citometría de flujo para el análisis del contenido nuclear de ácidos nucleicos y para la detección de enfermedad mínima residual en pacientes con leucemia aguda. *Laboratorio y Medicina* 1995; 12: 6.
289. Orfao A, Ruiz-Argüelles A, Lacombe F, Ault K, Basso G, Danova M. Flow cytometry: Its applications in hematology. *Haematologica* 1995; 80: 69.
290. Ruiz-Argüelles GJ. Criopreservación, conservación a 4° C y reducción de costos en el autotransplante de células precursoras hematopoyéticas. *Sangre* 1995; 40: 78.
291. Alarcón-Segovia D, Llorente L, Ruiz-Argüelles A, Richaud-Patin Y, Pérez-Romano B. Penetration of Anti-Dna Antibodies into Mononuclear Cells Causes Apoptosis. *Arthr Rheum* 1995; 3: S179.
292. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Velázquez MB. Serum lipoprotein (a) levels are increased in patients with the antiphospholipid syndrome and might be associated to thrombophilia. *Clín Appl Thrombosis Hemostasis* 1996; 2: 148.
293. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A. Continued complete remission after a PML/RAR-A autograft in acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1996; 56: 186.
294. Pérez-Jáuregui J, Ruiz-Argüelles GJ. En relación a un medicamento contaminado. Respuesta de los autores. *Rev Invest Clín* 1996; 48: 247.
295. Ruiz-Argüelles GJ, Ponce-de-León S, Soto-Priante H, Castellanos-Pérez JM, Moreno-Ford V, Garcés-Eisele J. Nodal radiotherapy in refractory tuberculosis in an AIDS patient. *Arch Med Res* 1996; 27: 93.
296. Ruiz-Argüelles GJ. Resistencia a la proteína C activada como causa de trombofilia. *Rev Invest Clín* 1996; 223-9.
297. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles A. Activated protein C resistance phenotype and genotype in primary antiphospholipid syndrome. *Blood Coag Fibrinol* 1996; 7: 344.
298. Ruiz-Argüelles GJ, Cantú-Rodríguez OG, Gómez-Almaguer D, Cortés-Franco J, Góngora-Biachi R, Pizzuto J, Rodríguez-Carrillo J, Romero-García F, Torre-López E, Apreza-Molina MG, Mercado-Díaz L. Hairy cell leukemia is infrequent in México and has a geographic distribution. *Am J Hematol* 1996; 52: 316.
299. Orfao A, Ruiz-Argüelles A. General concepts about cell sorting techniques. *Clínical Biochem* 1996; 29: 5.
300. Alarcón-Segovia D, Llorente L, Ruiz-Argüelles A. The penetration of autoantibodies into cells may induce tolerance to self by apoptosis of autorreactive lymphocytes and cause autoimmune disease by dysregulation and/or cell damage. *J Autoimmunity* 1996; 9: 295.
301. Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles A, Llorente L. Broken dogma: penetration of autoantibodies into living cells. *Immunology Today* 1996; 17: 163.
302. Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A. Inherited activated protein C resistance in a patient with familial antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1996; 23: 2162.
303. Ruiz-Argüelles GJ. Síndromes hipereosinofílicos. *Medicine (Madrid)* 1996; 31: 1362.
304. Ruiz-Argüelles GJ. Avances recientes en trombofilia. *Gac Méd Méx* 1996; 132: 289.
305. Ruiz-Argüelles GJ. Protein C resistance and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1996; 5: 633.
306. Ruiz-Argüelles A, Duque RE, Orfao A. Primera conferencia Latinoamericana de consenso en la tipificación inmunológica de leucemia. *Rev Invest Clín* 1997; 49: 317.
307. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Piñeiro LA. Dos casos de trasplante heterólogo con sangre periférica. *Rev Invest Clín* 1997; 49: 41.
308. Córdova-Caballero MS, Ruiz-Argüelles GJ, Dorantes-Mesa S, Sánchez-Medal L. Educación en hematología. *Rev Invest Clín* 1997; 49 (Supl 1): 89.
309. Ruiz-Reyes G. In memoriam. Luis Sánchez Medal. *Sangre* 1997; 42: 435.
310. Ruiz-Argüelles GJ. Más sobre las relaciones entre médicos y la industria farmacéutica. *Rev Invest Clín* 1997; 49: 79.
311. Bolado-Martínez E, Vivanco-Jiménez M, García-Ramírez F, Ruiz-Reyes G, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ. Two cases of hypergranular acute lymphoblastic leukemia. *Rev Invest Clín* 1997; 49: 227.
312. Ibarra B, Casas-Castañeda M, Villalobos-Arámbula AR, Zamudio G, Perea FJ, Rodríguez J, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles GJ, Abarca-Salvatori A, Huisman THJ, Gu LG, Ruiz-Reyes G. HB Lepore Washington-Boston in two Mexican mestizo families. *Rev Invest Clín* 1997; 49: 221.
313. Ruiz-Argüelles GJ, Apreza-Molina MG. Resultados del tratamiento de las leucemias agudas en adolescentes. *Rev Invest Clín* 1997; 49: 271.
314. Villalobos-Torres C, Rojas-Martínez A, Villareal-Castellanos E, Cantú J.M., Sánchez-Anzaldo FJ., Saiki RK., Barrera-Saldaña HA. Analysis of 16 cystic fibrosis mutations in Mexican patients. *Ame J Med Genet* 1997; 14: 380-2.
315. Ruiz-Argüelles GJ. Scientific contributions of Mexican scientists. *Arch Med Res* 1997; 28: 307.
316. Ruiz-Argüelles GJ. Reflexiones sobre las relaciones entre médicos e industria farmacéutica. *Rev Invest Clín* 1997; 49: 79.

317. Ruiz-Argüelles GJ. Promyelocytic leukemia in mexican mestizos. *Blood* 1997; 89: 348-9.
318. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Chemotherapy in early stage Hodgkin's disease. *Sem Oncol* 1997; 24: XIV.
319. Ruiz-Argüelles GJ. Tratamiento del SIDA con dosis bajas de Zidovudina. *Gac Méd Méx* 1997; 133: 171.
320. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Apreza-Molina MG. Chemotherapy alone may be an efficient alternative in the treatment of early stage Hodgkin's disease if optimal radiotherapy is not available. *Leukemia Lymph* 1997; 27: 179-183.
321. Ruiz-Argüelles GJ. Contribuciones mexicanas al conocimiento de las alteraciones trombogénicas en el síndrome de anticuerpos anti-fosfolípido. *Rev Iberoam Hemost Tromb* 1997; 10: 69.
322. Ruiz-Argüelles GJ. Algunos datos sobre los estados de trombophilia hereditaria en México. *Med Int Méx* 1997; 13: 229.
323. Garcés-Eisele J, Gómez Almaguer D, Lobato-Mendizábal E, López-Karpovitch J, Marín-López A, Pérez-Romano B, Piedras-Ros J, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ. Consenso versus disenso en leucemias. *Rev Invest Clín* 1998; 50: 87.
324. Ruiz-Argüelles GJ, Guzmán-Ramos J, Flores-Flores J, Garay-Martínez J. Refractory hiccough heralding transverse myelitis in the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998; 7: 49.
325. Ruiz-Argüelles A, Duque RE, Orfao A. Report on the first Latin American consensus conference for flow cytometric immunophenotyping of leukemia. *Cytometry (Communications in Clinical Cytometry)* 1998; 34: 38.
326. Ruiz-Argüelles GJ, Arizpe-Bravo D, Garcés-Eisele J, Sánchez-Sosa S, Ruiz-Argüelles A, Ponce-de-León S. Tuberculosis-associated fatal hemophagocytic syndrome in a patient with lymphoma treated with fludarabine. *Leukemia Lymph* 1998; 28: 599.
327. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Marín-López A, Delgado Lamas JL. Non-cryopreserved peripheral blood stem cells autotransplants for hematological malignancies can be performed entirely on an outpatient basis. *Am J Hematol* 1998; 58: 161.
328. Ruiz-Argüelles GJ. The activated protein C resistance phenotype of the antiphospholipid syndrome may follow a relapsing course. *Clín Appl Thromb Hemost* 1998; 4: 277.
329. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A. Molecular follow up patients with promyelocytic leukemia treated with all trans-retinoic acid. *Clin Lab Haematol* 1998; 20: 173.
330. Ruiz-Argüelles GJ. Investigación médica en medicina asistencial. *Medicina Univ* 1998; 1: 28.
331. Ruiz-Argüelles GJ, Velázquez BM, Pérez-Tamayo R, Marín-López A, Salgado Sánchez J, Porras-Ramírez G, Mercado-Díaz MA, Sánchez-Brito L. Splenectomy complications in hematological diseases. *Rev Invest Clín* 1998; 50: 347.
332. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ponce-de-León S. Nutritional status and socioeconomic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11: 52.
333. Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Llorente L, Alarcón-Segovia D, Castellanos JM. Penetration of anti-DNA antibodies into immature live cells. *J Autoimmun* 1998; 11: 547.
334. Portales-Pérez D, Alarcón-Segovia D, Llorente L, Ruiz-Argüelles A, Abud-Mendoza C, Baranda L, De-la-Fuente H, Ternynck T, González-Amaro R. Penetrating anti-DNA monoclonal antibodies induce activation of human peripheral blood mononuclear cells. *J Autoimmun* 1998; 11: 563.
335. Ruiz-Argüelles GJ. Filgrastim y sirpa. *Med Int Méx* 1998; 14: 198.
336. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Reyes G, Chernoff SG. Anagrelide-induced relapse of a leg ulcer in a patient with primary thrombocytemia that had had a hydroxyurea-induced ulcer. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 1125.
337. Ruiz-Reyes G. Hemoglobinas anormales y talasemias observadas en la República Mexicana. *Rev Invest Clín* 1998; 50: 163.
338. Ruiz-Reyes G. Los síndromes talasémicos no son infrecuentes en la población mexicana y se subdiagnostican y confunden con deficiencias de hierro. *Medicina Universitaria*. 1999; 1: 67.
339. Parra A, Ramírez-Peredo FJ, Coutiño B, Lagunes B, Marín-López A, Ponce-de-León S, Ruiz-Argüelles GJ. Impaired metoclopramide-induced pituitary prolactin release in men with human immunodeficiency virus infection. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 70.
340. Ruiz-Argüelles GJ, González-Estrada S, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A. Primary thrombophilia in México: a prospective study. *Am J Hematol* 1999; 60: 1.
341. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ponce-de León S. Análisis crítico del impacto del estado nutricional y de la condición socioeconómica en el pronóstico de los niños con leucemia aguda linfoblástica. *Cuadernos Nutr* 1999; 22: 252.
342. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Arizpe-Bravo D, Marín-López A. Long-term results of the non-cryopreserved unmanipulated hematopoietic peripheral blood stem cell autotransplant program: Long term results. *Arch Med Res* 1999; 30: 380.
343. Martínez-Barreda CE, Gallegos-Antúnez D, Bar W, Márquez-D Bar G, Fernández-Cano R, Ruiz-Reyes G. Reptiles " mascotas " una fuente potencial de infecciones por Salmonella. *Enf Infec Microbiol* 1999; 9: 266.
344. Ruiz-Argüelles GJ, Ramírez-Cisneros F, Rivadeneyra L, Ruiz-Delgado MA, Molina-Alavez A. La frecuencia de las anemias megaloblásticas en la práctica privada en Puebla, México: Experiencia de 17 años. *Med Univ* 1999; 1: 165.
345. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E, Delgado-Lamas JL, Gómez-Almaguer D. All-trans-retinoic acid decreases early mortality in patients with promyelocytic leukemia and can be given entirely on an outpatient basis. *Am J Hematol* 1999; 62: 139.

346. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, López-Martínez B, López-Tapia JD, Lobato-Mendizábal E, Marín-López A. Immunologic classification of acute leukemia in México according to the first Latin-American consensus conference for immunophenotyping of leukemia. *Cancer Res Ther Control* 1999; 10: 163.
347. Ruiz-Argüelles GJ, Ramírez-Cisneros FJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Morales-Aceves R. Deficiencia de proteínas de superficie ancladas por glucosil-fosfatidil-inositol en células de pacientes mexicanos con hipoplasia medular. *Rev Invest Clín* 1999; 51: 5.
348. Macías Hernández AE, Muñoz JM, Bruchner DA, Galván A, Rodríguez Gallegos AB, Guerrero FJ, Medina H, Gallaga JC, Cortés G. Parental infusionsbacterial contaminations in a multi-Institutional survey in México: Considerations for nosocomial mortality. *Am J Infection Control* 1999; 27: 285-90.
349. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A. Estudio fase II de un tratamiento anti-retro-viral altamente activo a dosis reducidas en pacientes con formas avanzadas de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Med Int Méx* 1999; 15: 1.
350. Ruiz-Argüelles GJ, Velázquez BM, Apreza-Molina MG, Pérez-Romano B, Ruiz-Reyes G, Ruiz Argüelles A. Chronic lymphocytic leukemia is infrequent in Mexican mestizos. *Int J Hematol* 1999; 69: 253.
351. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Delgado GJ, Alarcón-Segovia D. The G20210A polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothombin gene in Mexican mestizo patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clín Appl Thrombosis/Hemostasis* 1999; 5: 158.
352. Ruiz-Argüelles GJ. Leucemias y linfomas. *Rev Vinculación* 1999; 10: 49.
353. Ruiz-Argüelles GJ, Arizpe-Bravo D, Sánchez-Sosa S, Moreno-Ford V, Ruiz-Argüelles A, Rojas-Ortega S. Fatal G-CSF-induced pulmonary toxicity. *Am J Hematol* 1999; 60: 82.
354. Ruiz-Argüelles GJ. Conferencia internacional sobre morbilidad nutricional en niños con cáncer. *Rev Invest Clín* 1999; 51: 195.
355. Ruiz-Argüelles GJ. Reflexiones sobre los rechazos de artículos en la revista de investigación clínica. *Rev Invest Clín* 1999; 51: 195.
356. Ruiz-Argüelles GJ. Consensus statement: nutritional morbidity in children with cancer. *Haematologica* 1999; 84: 769.
357. Orfao A, Schmitz G, Brando B, Ruiz-Argüelles A, Basso G, Brfaylan R, Lacombe F, Lanza F, Papa S, San Miguel JF. Clinically useful information provided by the flow cytometric immunophenotyping of haematological malignancies: A comprehensive review. *Clín Chem* 1999; 45: 1708.
358. Ruiz-Argüelles GJ. Un acento original en el concierto de las ideas. *Rev Invest Clín* 2000; 52: 221-222.
359. Ruiz-Argüelles GJ, Ramírez-Cisneros FJ, Flores-Martínez J, Cernuda-Graham MC. Waldenström's macroglobulinemia is infrequent in Mexican mestizos: Experience of a hematological diseases referral center. *Rev Invest Clín* 2000; 52: 497.
360. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A. Trombosis, antibodies and systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clín* 2000; 52: 473.
361. Ruiz-Argüelles GJ. Quimioterapia versus minitrasplante en el tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica. *Gac Méd Méx* 2000; 136 (Suppl 2): S25.
362. Ruiz-Argüelles GJ. Trombofilia primaria en México. *Gac Méd Méx*. 2000; 136 (Suppl 2): S131.
363. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Gelbart T, Monroy-Barreto M, Reyes- Núñez V, Juárez-Morales JL, González-Garrido ML, Ramírez-Cisneros FJ, Gallegos-Antúnez D. Analysis of HFE-Codon 63/282 (H63D/C282Y) gene variants in Mexican mestizos: Blood donors and patients with hereditary hemochromatosis. *Arch Med Res* 2000; 31: 422-424.
364. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Reyes-Núñez V. PML/RARa (+) hypergranular acute promyelocytic leukemia (M3) developing into an M3 acute myelocytic leukemia without PML/RARa. *Acta Haematologica* 2000; 104: 124.
365. Ruiz-Argüelles GJ. Dos historias de pacientes con leucemia aguda. *Medicina Univ* 2000; 2: 242.
366. Ruiz-Argüelles GJ. Outpatient programs of myeloablative chemotherapy, autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica* 2000; 85: 1233.
367. Ruiz-Argüelles GJ. Clinical utility of the laboratory reports provided by blood cell counters and blood film examination. *Haematology International*. 2000; 2: 11.
368. Ruiz-Argüelles GJ. Leucemias agudas. *Rev Vinculación* 2000; 17: 33.
369. Díaz-Borjon A, Richaud-Patin Y, Alvarado-De-La-Barrera C, Jakez-Ocampo J, Ruiz-Argüelles A, Llorente L. Multidrug resistance-I (MDR-I) in rheumatic autoimmune disorders. Part II: increased P-glycoprotein activity in lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients might affect steroid requirements. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 40.
370. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes, Núñez V, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles A, Ramírez-Cisneros F, López-Martínez B, López-Tapia JD, Rivadeneyra-Espinoza L. Assessment of residual disease in acute leukemia by means of polymerase Chain reaction: a prospective study in a single institution. *Rev Inv Clín* 2000; 52: 118-124.
371. Díaz-Borjon A, Richaud-Patin Y, Alvarado-de-la-Barrera C, Jakez-Ocampo J, Ruiz-Argüelles A, Llorente L. Phenotype MDR-1 de multiresistencia aux traitements de fond dans les maladies rhumatismales auto-immunes. Deuxieme partie: une activite accrue de la P-glycoproteine lymphocytaire semble s'accompagner de besoins plus importants en glucocorticoides dans le lupus erythemateux dissemine. *Rev Rheum* 2000; 67: 48.
372. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, Cantú OE, Hernández NE. Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning

- regimen can be safely performed on an outpatient basis. *Bone Marrow Transpl* 2000; 25: 131.
373. Schmidt-Acevedo S, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles A. LE cells result from phagocytosis of apoptotic bodies induced by antinuclear antibodies. *J Autoimmun* 2000; 15: 15.
 374. Jara-Prado A, Yescas P, Sánchez-Anzaldo FJ, Ríos C, Garnica R, Alonso E. Prevalence of acute intermittent porphyria in a Mexican psychiatric population. *Arch Med Res* 2000; 31: 404.
 375. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Reyes-Núñez V. Leucemia aguda promielocítica hipergranular con PML/RAR α que evoluciona hacia leucemia aguda promielocítica hipergranular sin PML/RAR α . *Gac Méd Méx* 2000; 136 (Suppl 2): S180.
 376. Ruiz-Argüelles A, Alarcón-Segovia D. Penetration of autoantibodies into living cells, 2000. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 121.
 377. Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B. Immunophenotypic analysis of peripheral blood lymphocytes. *Curr Protoc Cytom* 2001; Chapter 6: Unit 6.5.
 378. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B. Editorial: ¿Por qué se están haciendo los minitrasplantes de médula ósea? *Rev Invest Clín* 2001; 53: 110.
 379. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Ramírez-Cabrera JM, Reyes-Núñez V, Rodríguez-Cedeño H, Garcés-Eisele J. Molecular monitoring of the treatment of patients with BCR/ABL (+) chronic myelogenous leukemia. *Rev Invest Clín* 2001; 53: 235-239.
 380. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Sánchez-Anzaldo FJ, Ruiz-Delgado G, Jiménez-González C, Carrera B. Heterozygosity for the H63D mutation in the hereditary hemochromatosis (HFE) gene may lead into severe iron overload in β -thalassemia minor: Observations in a thalassemic kindred. *Rev Invest Clin* 2001; 53:117-120.
 381. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Ruiz-Reyes G. Heterozygous thalassemia. Not infrequent in Mexico. *Arch Med Res* 2001; 32: 293.
 382. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Flores-Martínez J, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B. An affordable Fc-receptor blockade method for the treatment of patients with chronic, refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2001; 86: 481.
 383. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Marín-López E, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Ruiz-Delgado GJ. Prevalencia de las mutaciones H63D y C282Y del gen de la hemocromatosis hereditaria (HFE) en pacientes mestizos mexicanos con cirrosis hepática. *Rev Biomédica* 2001; 12 (Suppl 1): S8.
 384. Ruiz-Argüelles GJ. Simplification, not demystification nor trivialization of stem cell transplantation. *Haematologica* 2001; 86: E07.
 385. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Velázquez-Ferrari M, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles A. Salvage non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in two adults with advanced stages of leukemia. *Rev Hematol* 2001; 2: 9.
 386. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, González-Llano O, Cantú OG, Hernández NE, Ruiz-Delgado GJ, Velázquez-Ferrari MA, López-Hernández B. Resultados de un programa multicéntrico de alotrasplante de células hematopoyéticas periféricas empleando un régimen de acondicionamiento no mieloablative (minitrasplante). *Ciencia Invest Salud* 2001; V (Suppl 1): 10.
 387. Ruiz-Reyes, G. El programa de intercambio de hematólogos latino-americanos. creación, trascendencia, declinación y resurgimiento. *Rev Hematol México* 2001; 2: 80.
 388. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, Cantú OG, Jaime-Pérez JC. Results of an outpatient-based stem cell allotransplant program using non-myeloablative conditioning regimens. *Am J Hematol* 2001; 66: 241.
 389. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ramírez-Cisneros F. Primary thrombophilia in México II: Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol* 2001; 66: 28-31.
 390. Ruiz-Reyes G. Ética y laboratorio clínico. *Revista CONAMED* 2001; 10: 20.
 391. Ruiz-Argüelles A, Alarcón-Segovia D. Novel facts about an old marker: the LE cell. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61 (suppl 235): 31.
 392. Parra A, Ramírez-Peredo J, Larrea F, Pérez-Romano B, Cabrera V, Torres I, Reyes-Núñez V, Ruiz-Argüelles G, Ruiz-Argüelles A. Serum prolactin is associated with apoptosis in men with human immunodeficiency virus infection. *Immunol Cell Biol* 2001; 79: 285-290.
 393. Parra A, Ramírez-Peredo J, Larrea F, Cabrera C, Coutiño B, Torres I, Ángeles A, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A. Decreased dopaminergic tone and increased basal bioactive prolactin in men with human immunodeficiency virus infection. *Clín Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 731.
 394. Flores Martínez J, Ruiz-Reyes G. Pseudotrombocitopenia por EDTA: un artificio de graves consecuencias. Su frecuencia en Puebla. *Memorias. VI Jornada Estatal de Investigación en Salud y X Jornada Médica de Residentes. Puebla, Pue.* 2001; 15-17.
 395. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Gomez-Almaguer D, Lopez-Martinez B, Abreu-Diaz G, Bravo G, Jaime-Perez JC. Features of the engraftment of allogeneic hematopoietic stem cell using reduced-intensity conditioning regimens. *Leuk Lymphoma* 2001; 42 (1-2): 145-50.
 396. Ruiz-Argüelles GJ. "The Mexican approach" to conduct non-myeloablative stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2001; 67: 5.
 397. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, Cantú OG, Jaime-Pérez JC, Ruiz-Delgado GJ. Resultados de un programa multicéntrico de trasplante alogénico de células hematopoyéticas periféricas empleando un régimen de acondicionamiento inmunosupresor no mieloablative. *Rev Biomédica* 2001; 12 (Suppl 1): S84.

398. Ruiz-Reyes G. El programa de intercambio de hematólogos latinoamericanos. Creación, trascendencia, declinación y resurgimiento. *Rev Hematol. México* 2001; 2: 80.
399. Ruiz-Argüelles GJ. What is the dose of STI-571 needed to induce a molecular remission in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2002; 87: ELT15.
400. Sánchez-Guillén MC, Pérez-Fuentes R, Salgado-Rosas H, Ruiz-Argüelles A, Ackers J, Shire R, Talamás-Rohana P. Differentiation of *Entamoeba histolytica*/Entamoeba dispar by PCR and their correlation with humoral and cellular immunity in individuals with clinical variants of amoebiasis. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66 (6): 731-737.
401. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Estrada E, Ruiz-Delgado GJ, Alarcón-Segovia D. Are there "attenuated" forms of the Evans syndrome? *Hematology* 2002; 6: 429.
402. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, Ponce-de-León S, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC. No cytomegalovirus-related deaths after non-ablative stem cell allografts. *Hematology* 2002; 7: 95.
403. Ruiz-Argüelles GJ, Abreu-Díaz G, Ruiz-Delgado GJ. Hemocromatosis hereditaria. Una visión práctica. *Medicina Univ.* 2002; 4: 12.
404. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Sánchez-Anzaldo J, Ruiz-Argüelles A, Porras-Ramírez G, Luis-López A. Trasplante de células de cordón umbilical: Informe de dos casos. *Medicina Univ* 2002; 4: 233.
405. Ruiz-Delgado GJ, Ramírez JM, Moreno-Ford V. Parotidomegalia en bulimia nervosa. *Med Int Méx* 2002; 18: 58-59.
406. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Almaguer D. Algunas consideraciones sobre el tratamiento actual de la leucemia granulocítica crónica. *Rev Hematol.* 2002; 2: 114.
407. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Cruz-Cruz D, Reyes-Aulis MB. Primary thrombophilia in Mexico III. A prospective study of the sticky platelets syndrome. *Clín Appl Thromb Hemost* 2002; 8: 273.
408. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Delgado GJ. An addition to geographic hematology: Chronic myeloproliferative diseases are infrequent in Mexican Mestizos. *Int J Hematol* 2002; 75: 499.
409. Ruiz-Argüelles GJ. Allogeneic stem cell transplantation using non-myeloablative conditioning regimens: Results of the Mexican approach. *Int J Hematol* 2002; 76 (Suppl 1): 376.
410. Ruiz-Argüelles GJ. Foro Clínico: El efecto de injerto contra tumor en leucemia granulocítica crónica. *Rev Invest Clín* 2002; 54: 154.
411. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, López-Martínez B: El "síndrome de las plaquetas pegajosas": Una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. *Rev Invest Clín* 2002; 54: 394.
412. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Santellán-Olea MR, Abreu-Díaz G, Reyes-Núñez V, Ruiz-Argüelles A, Garcés-Eisele J. Follow up of hemopoietic chimerism in individuals given allogeneic hemopoietic stem cell allografts using an immunosuppressive, non-myeloablative conditioning regimen: A prospective study in a single institution. *Leuk Lymph* 2002; 43: 1509-1511.
413. Ruiz-Argüelles GJ. Mecanismos patogénicos del síndrome de anticuerpos anti-fosfolípido. *Gac Méd Méx* 2002; 138 (Suppl 1): S71.
414. Ruiz-Argüelles GJ. Resultados del protocolo mexicano (Monterrey/Puebla) para llevar a cabo trasplantes alogénicos no mieloablativos (TANM). *Gac Méd Méx* 2002; 138 (Suppl 1): S139.
415. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, González-Llano O. Results of an allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation program in patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 2002; 87: 894.
416. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, González-Llano O, Ruiz-Argüelles A, Cantú-Rodríguez OG. Trasplante de células hematopoyéticas de sangre periférica utilizando quimioterapia inmunosupresora sin destrucción de la médula ósea: "Minitrasplante". Resultados de un programa prospectivo y multicéntrico. *Gac Méd Méx* 2002; 138(3): 235.
417. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Delgado GJ. Los síndromes mieloproliferativos malignos crónicos son menos frecuentes en mestizos mexicanos que en caucásicos. *Rev Hematol* 2002; 3: 38.
418. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Estrada E, Lobato-Mendizábal E, Jaime-Pérez JC. Role of bone marrow examination in staging Hodgkin's disease: Experience in México. *Clín Lab Haematol* 2002; 24: 2212.
419. López-Martínez B, Ruiz-Argüelles GJ, Rivera-Vázquez M. Increased levels of serum CA-125 antigen in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Rev Oncol* 2002; 4: 459-60.
420. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Estrada E, Ruiz-Delgado GJ, Alarcón-Segovia D. ¿Existen formas atenuadas del síndrome de Fisher-Evans? *Rev Hematol* 2002; 3: 39.
421. Scior T, Meneses-Morales I, Garcés-Eisele J, Domeyer D, Laufer S. Isoniazid action and resistance of Mycobacterium tuberculosis – A review. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 2002; 11: 511.
422. Ancer-Arellano AG, Tarín-Arzaga LC, Hernández-Sandoval AF, Barbosa-Quintana A, Díaz Olachea C, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Variantes histológicas y estadios clínicos al momento del diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin en México. *Medicina Univ* 2002; 4: 139-142.
423. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. El efecto de injerto contra tumor en el tratamiento del cáncer. *Hemos (Venezuela)* 2002; 3: 9-11.
424. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, López-Ariza B. Successful allogeneic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning in patients with relapsed Hodgkin's disease following autologous stem cell transplantation. *Arch Med Res* 2003; 34: 242.

425. Ruiz-Argüelles GJ. Trasplante alogénico no mieloablativo (TANM): La experiencia de Puebla y Monterrey. *Gac Méd Méx* 2003; 139 (Suppl 2): S151.
426. Ruiz-Argüelles A, Rivadeneyra-Espinoza L, Alarcón-Segovia D. Antibody penetration into living cells: pathogenic, preventive and immunotherapeutic implications. *Curr Pharm Des.* 2003; 9 (23): 1881-7.
427. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, López-Martínez B, Cantú-Rodríguez OG, Herrera-Garza JL. Reduced-intensity stem cell transplantation in children and adolescents: The Mexican experience. *Biol Blood Marrow Transpl* 2003; 9: 157.
428. Cubillas-Tejeda AC, Ruiz-Argüelles A, Bernal-Fernández G, Quiroz-Compeán L, López-Dávila A, Reynaga-Hernández E, González-Amaro R. Cytokine production and expression of leucocyte differentiation antigens by human mononuclear cells in response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens. *Scand J Immunol* 2003; 52 (2): 115.
429. Ponce de León S, Ruiz-Argüelles GJ, Ulloa A. Sobre los editores y los cuerpos editoriales de las revistas médicas. *Bol Méd Hosp Inf Méx* 2003; 60: 455.
430. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. El efecto Mateo en la medicina mexicana. *Bol Méd Hosp Inf Méx* 2003; 60: 452.
431. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. The Mexican approach to conduct non-myeloablative stem cell transplantation should not be overlooked. *Int J Hematol* 2003; 77: 526.
432. Manzano-Montiel G, De-la-Peña-Díaz A, Majluf-Cruz A, Cesarman-Maus G, Corona-de la Peña N, Cruz-Cruz D, Gaminio E, Martínez-Murillo C, Mayagoitia T, Miranda-Peralta E, Poblete T, Quintana-Martínez S, Ramírez R, Razo D, Ruiz de Chávez-Ochoa A, Reyes-Núñez VA, Salazar R, Vicencio-Santiago VG, Villa R. Evaluación nacional del diagnóstico de la resistencia a la proteína C activada. *Rev Invest Clín México* 2003; 55: 358.
433. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ. Pegylated-interferon induced severe bone marrow hypoplasia in a patient with multiple myeloma receiving thalidomide. *Ame J Hematol* 2003; 74 (4): 290-91.
434. Gómez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Hipoplasia medular grave por interferón pegilado en una paciente con mieloma múltiple tratada con talidomida. *Rev Hematol* 2003; 4: 42.
435. Richaud-Patin Y, Pérez-Romano B, Carrillo-Maravilla E, Rodríguez A, J.Simón A, Cabiedes J, Jakez-Ocampo J, Llorente L, Ruiz-Argüelles A. Deficiency of red cell bound CD55 and CD59 in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology Letters* 2003; 5: 95-9.
436. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D. Long term results of the immunosuppressive treatment of patients with severe, acquired aplastic anemia: A single institution study. *Acta Haematol-Basel* 2003; 110: 184-187.
437. Lobato-Mendizábal E, López-Martínez B, Ruiz-Argüelles GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Invest Clín Méx* 2003; 55: 31-35.
438. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Gómez-Rangel D, Estrada E, Marín-López A, Bravo-Hernández G, Hernández JM. Decreased transfusion requirements in patients given stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen: A single institution experience *Hematology* 2003; 8: 151-154.
439. Ruiz-Argüelles GJ. Trasplante alogénico no mieloablativo (TANM): La experiencia de Puebla y Monterrey. *Gac Méd Méx* 2003; 139 (Suppl 2): S151-S154.
440. Ruiz-Argüelles GJ. Actualidades en el trasplante de células progenitoras: Rompiendo dogmas. *Gac Méd Méx* 2003; 139 (Suppl 2): S154-S156.
441. Barr RD, Ruiz-Argüelles GJ. Nutrition and cancer in children. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 54-7.
442. Ruiz-Argüelles GJ. Non-myeloablative bone marrow transplantation. *Arch Med Res* 2003; 34: 554-557.
443. Ruiz-Reyes G, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Familias de médicos: Tres puntos de vista. *Medicina Univ* 2003; 5: 279-281.
444. Torres-Escobar I, Ruiz-Argüelles GJ. Intervención para mejorar el apego al tratamiento de pacientes con VIH. *Med Int Méx* 2003; 19: 280-285.
445. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Rivadeneyra L. Results of an autologous noncryopreserved, unmanipulated peripheral blood hematopoietic stem cell transplant program: a single-institution, 10 years experience. *Acta Haematol* 2003; 110 (4): 179-83.
446. Reyes-Núñez V, Vivanco Martha, Ojeda-Laguna L, Zayas-Pérez P, Ruiz-Reyes G. Prevalencia de Talasemias Beta y Alfa en Mestizos Mexicanos con Microcitosis e Hipocromia: estudio prospectivo en una sola institución. *Revista de Hematología* 2003; 4: 27.
447. Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Rangel D. Gamopatía monoclonal de significado indeterminado en mestizos mexicanos: Experiencia de una sola institución. *Gac Méd Méx* 2004; 140: 375-379.
448. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ, Aguilar-Romero L. Multiple myeloma in Mexico: A single institution, twenty-year experience. *Arch Med Res* 2004; 35: 163-167.
449. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ, Aguilar-Romero L. Mieloma múltiple en México: Experiencia de 20 años en una sola institución. *Rev Hematol* 2004; 5 (Suppl 1): S61.
450. Rodríguez Cabrera A, Holley L, Elam D, Kutlar F, Ibarra B, Ruiz-Argüelles A, Zayas-Pérez P, Ruiz-Reyes G. Hemoglobin D-Los Angeles (b121 glu→gln) in a Mexican Family. *Medicina Universitaria* 2004; 6: 23-27.
451. Ruiz-Reyes G. México en la Hematología Latinoamericana. Programa Educativo de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología. *Hematología* 2004; 5: 170-194.

452. Noyola DE, Padilla-Ruiz ML, Obregón-Ramos MG, Zayas P, Pérez-Romano B. Parvovirus B19 infection in medical students during a hospital outbreak. *J Microbiol* 2004; 53: 141-146.
453. Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Rangel JD. Gammapatía monoclonal de significado indeterminado en México: Experiencia en una sola institución. *Rev Hematol* 2004; 5 (Suppl 1): s61.
454. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes Núñez V, Gómez-Rangel JD, Ruiz Delgado GJ. More on geographic hematology: The breakpoint cluster regions of the PML/RARa fusion gene in Mexican mestizo patients with promyelocytic leukemia are different from those in Caucasians. *Leukemia Lymphoma* 2004; 45: 1365-1368.
455. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel JD, Ponce-de-León S, González-Déctor L, Reyes Núñez V, Garcés Eisele J. The Mexican schedule to conduct allogeneic stem cell transplantation is related to a low risk of cytomegalovirus reactivation and disease. *Am J Hematol* 2004; 75: 200-204.
456. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez Rangel JD, Vela-Ojeda J, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, González-Llano O, Herrera-Garza JL. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patient's with acute leukemia eligible for conventional allografting: A prospective study. *Leukemia Lymphoma* 2004; 45: 1191-1195.
457. Ruiz-Argüelles GJ. El origen y el futuro de las enfermedades moleculares. *Medicina Univ* 2004; 6: 1.
458. Ruiz-Argüelles GJ, Poblete-Naredo I, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, López-Martínez B, Gómez-Rangel D. Primary thrombophilia in México IV: Leiden, Cambridge, Hong Kong, Liverpool and HR2 haplotype polymorphisms in the factor V gene of a group of thrombophilic Mexican Mestizos. *Rev Invest Clín Méx* 2004; 56: 600-604.
459. Ruiz-Argüelles GJ, Bordes-Aznar J, Díaz-Caballero N, Ruiz-Delgado GJ. La importancia del quimerismo en medicina. *Gac Méd Méx* 2004; 140: 573-575.
460. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ. Frequencies of the breakpoint cluster region types of the BCR/ABL fusion gene in Mexican mestizo patients with chronic myelogenous leukemia. *Rev Invest Clín Méx* 2004; 26:605-608.
461. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Braking dogmata to help patients: Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 1693-99.
462. Ruiz-Argüelles GJ. Introducción e historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Hematol* 2004; 5: 80-85.
463. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Rangel JD, Gómez-Almaguer D. La enfermedad de Gilbert se puede hacer aparente durante el tratamiento de las hemopatías malignas. *Rev Hematol* 2004; 5 (Suppl 1): S63.
464. Ruiz-Reyes G, Ruiz-Argüelles GJ, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Warwick RM, McKenna L, Granados J, Mercado-Díaz MA. Acquired hemoglobin S trait in an adult patient with secondary acute myelogenous leukemia allografted with matched unrelated umbilical cord blood cells using a non-ablative conditioning regimen. *Haematology* 2005; 8: 492-496.
465. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Rangel D, Gómez-Almaguer D. Gilbert's syndrome disclosed during the treatment of haematological malignancies. *Hematology* 2005; 10: 59-60.
466. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdés-Tapia P, Gómez-Rangel JD, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J. Primary thrombophilia in México V: A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol* 2005; 78: 21-26.
467. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Manzano C, Gómez-Rangel JD, Lobato-Mendizábal E. Significance of one human leukocyte antigen mismatch on outcome of non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from related donors using the Mexican Schedule. *Bone Marrow Transpl* 2005; 35: 335-339.
468. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Gutiérrez CH, Jaime-Pérez JC. Trasplante no mieloablativo de células progenitoras hematopoyéticas: Mitos y realidades. *Rev Invest Clín Méx* 2005; 57: 291-297.
469. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, López-Martínez B. Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas en niños y adolescentes empleando esquema de acondicionamiento no mieloablativo. Experiencia en una sola institución. *Bol Med Hosp Inf Méx* 2005; 62: 88-95.
470. Ruiz-Delgado GJ, Fernández-Lara D, Herrero-Herrera S, Mancillas-Adame L, León-Rodríguez E, Zavala-García C. Hemocromatosis hereditaria: Informe de un caso y breve revisión de la bibliografía. *Med Int Méx* 2005; 21: 156-160.
471. Jaime-Pérez JC, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Haematopoietic stem cell transplantation to treat aplastic anemia. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 617-626.
472. Ruiz-Delgado GJ, Sosa-Sánchez R. Un caso de leucemia aguda linfoblástica. *Medica Sur Méx* 2005; 12: 44-46.
473. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, López-Martínez B, Tarín-Arzaga LC, Manzano C. Bloodless (transfusion-free) hematopoietic stem cell transplants: The Mexican experience. *Bone Marrow Transpl* 2005; 36: 715-720.
474. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ. Subtipos de las regiones de fractura del gen quimérico BCR/ABL en pacientes mestizos mexicanos con leucemia granulocítica crónica Ph1 (+). *Rev Hematol* 2005; 6 (Suppl 1): S42.
475. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, López-Martínez B, Ruiz-Delgado GJ, Reyes-Núñez V. Treatment of acute promyelocytic leukemia: A single institution experience. *Rev Invest Clín Méx* 2005; 57: 415-419.
476. Ruiz-Argüelles GJ, Valdés-Tapia P, Ruiz-Delgado GJ. El concepto de trombofilia multifactorial: El caso de México. *Rev Hematol* 2005; 6: 35-41.
477. Ruiz-Argüelles GJ, Suárez-González L, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ. El "método mexicano" para hacer trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas alogénicas. *Médica Sur Méx* 2005; 12: 203-211.

478. Ruiz-Argüelles GJ. The Mexican approach to conduct allogeneic stem cell transplantation: Braking dogmata and facing the Matthew effect. *Hematology* 2005; 10 (Suppl 1): 154-160.
479. Ruiz-Argüelles GJ. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Biomed* 2005; 16: 207-213.
480. Ruiz-Argüelles A, Rivadeneyra-Espinoza L, Duque RE, Orfao A. Report on the second Latin American consensus conference for flow cytometric immunophenotyping of hematological malignancies. *Cytometry* 2005; 708: 39-44.
481. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel JD, Morales-Toquero A, López-Martínez B, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ. Trasplante de células hematopoyéticas autólogas en mieloma múltiple. *Rev Hematol* 2005; 6 (Suppl 1): S63.
482. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, García-Ruiz-Esparza MA, López-Martínez B, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH. Extramedullary leukemic relapses following hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning. *Int J Hematol* 2005; 82: 262-265.
483. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel D, López-Martínez B, Ruiz-Delgado GJ, Reyes-Núñez V. Resultados del tratamiento de pacientes con leucemia aguda promielocítica con tretinoína: Experiencia de una sola Institución. *Rev Hematol* 2005; 6 (Suppl 1): S32.
484. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Morales-Toquero A, Gutiérrez-Aguirre CH, Vela-Ojeda J, García-Ruiz-Esparza MA, Manzano C, Karduss A, Sumoza A, de-Souza C, Miranda E, Giralt S. Latin American Cooperative Oncohematology Group. The early referral for reduced-intensity stem cell transplantation in patients with Ph1 (+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase in the imatinib era: Results of the Latin American Cooperative Oncohematology Group (LACOHG) prospective, multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 1043-7.
485. Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Sobrevilla-Calvo P, Rivas-Vera S, Gómez-Rangel JD, Ruiz-Argüelles GJ. Allografting in patients with severe aplastic anemia using peripheral blood stem cells and a fludarabine-based conditioning regimen: The Mexican Experience. *Am J Hematol* 2006; 81: 157-161.
486. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Cruz-Domínguez G, Reyes-Núñez V, López-Martínez B, Ruiz-Delgado GJ, Garcés-Eisele J. The HFE-codon 62/282 (H63D/C282Y) gene variants in Mexican Mestizos are not risk factors for leukemia. *Arch Med Res* 2006; 37: 65-67.
487. Ruiz-Argüelles GJ. Las revistas médicas mexicanas: Introducción. *Gac Méd Méx* 2006; 142: 125-127.
488. Ruiz-Argüelles GJ. Las revistas médicas mexicanas: Conclusiones. *Gac Méd Méx* 2006; 142: 136-137.
489. Ruiz-Delgado GJ, Tarín-Arzaga LC, Ruiz-Argüelles GJ. ZAP-70: un nuevo factor pronóstico en la leucemia linfocítica crónica. *Med Int Méx* 2006; 22: 32-35.
490. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga Ayala LC, Morales-Toquero A, Cantú-Rodríguez OG, Manzano C. Second allogeneic peripheral blood stem cell transplants with reduced-intensity conditioning. *Rev Invest Clín Méx* 2006; 58: 34-38.
491. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Nephrotic syndrome after non-myeloablative stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2006; 132: 801-802.
492. Ruiz-Argüelles GJ. Amoebic paralytic ileus in a patient given and autologous stem cell transplantation. *Haema* 2006; 9: 431-432.
493. Parra A, Ramírez-Peredo J, Hidalgo R, Morales-Toquero A, Velásquez-Ramírez G, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ. Altered functional status of the hypothalamic dopaminergic tone in patients with chronic graft versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A pilot study. *Biol Bone Marrow Transpl* 2006; 12: 566-572.
494. Ruiz Argüelles GJ, Gómez Almaguer D, Morales Toquero A, Gutierrez Aguirre CH, Vela Ojeda J, García -Ruiz Esparza MA, Manzano A, Karduss, et al. *Biol Bone Marrow Transp* 2006; 12: 88.
495. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en México. *Acta Médica Hospital Angeles* 2006; 4: 25-28.
496. Ruiz-Argüelles GJ, Suárez-González L, Gómez-Almaguer D. El método Mexicano para trasplante de células totipotenciales hematopoyéticas rompió dogmas y favoreció a muchos pacientes. *Med Int Méx* 2006; 22: 128-138.
497. Ruiz-Delgado GJ. La leucemia promielocítica debe diagnosticarse de manera rápida: A propósito de un caso. *Medicina Univ* 2006; 8: 111-114.
498. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B. Trasplante de células placentarias en la clínica Ruiz de Puebla. *Rev Hematol* 2006; 7 (Suppl 1): S81.
499. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ, Jaramillo O, González-Carrillo M, Reyes-Núñez V. t (8; 21) (q22; q22) acute myelogenous leukemia in México: A single institution experience. *Hematology* 2006; 11 (4): 235-8.
500. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ, Jaramillo P, González-Carrillo ML, Reyes-Núñez V. Leucemias agudas mieloblásticas con t (8; 21) (q22; q22) en México: Experiencia en una sola institución. *Rev Hematol* 2006; 7 (Suppl 1): S37.
501. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Sobrevilla-Calvo P, Rivas-Vera S, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, Morales Toquero A, Gómez-Rangel JD, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ, García-Ruiz-Esparza MA, Karduss A, Sumoza A, de-Souza C, Miranda E, Giralt S. Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas usando el "Método Mexicano" de acondicionamiento no ablativo: Resultados a 6 años en más de 250 pacientes trasplantados en siete instituciones. *Rev Hematol* 2006; 7 (Suppl 1): S81.

502. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ, Navarro-Vázquez M, González-Carrillo ML. The Janus kinase 2 (JAK2) V617F mutation in hematological malignancies in México. *Rev Invest Clin Méx* 2006; 58(5): 458-461.
503. Parra-Ortega I, Estrada-Gómez RA, Ruiz-Argüelles GJ. Trombocitopenia multifactorial en México: El síndrome de las plaquetas pegajosas. *Medicina Universitaria* 2006; 8: 141-145.
504. Vela-Ojeda J, García-Ruiz-Esparza MA, Padilla-González Y, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Rangel D, Morales-Toquero A, Ruiz-Delgado GJ, Delgado-Lamas JL. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma using oral versus I.V. melphalan. The Mexican experience. *Ann Hematol* 2006, in the press.
505. Ruiz Argüelles GJ, Gómez Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ, Tarín Arzaga LC. Transient mixed chimerism can induce durable complete remissions in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia Lymphoma* 2006; 47: 2590-2592.
506. Noyola DE, Castro-García JA, Zuviri-González A, Martínez-Lozada A, Pérez-Romano B. Frecuencia de seroconversión a Parvovirus B19 en estudiantes de medicina. *Revista Médica del Centro* 2006; 1: 24-26.
507. Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Jorge S, Kimura E, Ferreira-Costa F, Sonati M. de F, Ruiz-Reyes G. Molecular Characterization of Alpha-Thalassemia in a Mexican Population. *Rev Invest Clín (Méx)* 2006; 58: 234-236.
508. Rivadeneyra-Espinoza L, Ruiz-Argüelles A. Cell-penetrating anti-native DNA antibodies trigger apoptosis through both the neglect and programmed pathways. *J Autoimmun* 2006; 26: 52-56.
509. Rivadeneyra Espinoza L, Pérez Romano B, González Flores A, Guzmán García MO, Carvajal Armora F, Ruiz Argüelles A. Instrument and protocol dependent variation in the enumeration of CD34+ cells by flow cytometry. *Transfusion* 2006; 46: 530-536.
510. García-Valladares I, Atisha-Fregoso Y, Richaud-Patin Y, Jaquez-Ocampo J, Soto-Vega E, Elías-López D, Carrillo-Mara-villa E, Cabiedes J, Ruiz-Argüelles A, Llorente L. Diminished expression of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients with lymphopenia. *Lupus* 2006; 15: 600-5.
511. León-Chávez BA, Aguilar-Alonso P, González-Barrios JA, Eguibar JR, Ugarte A, Brambila E, Ruiz-Argüelles A, Martínez-Fong D. Increased nitric oxide levels and nitric oxide synthase isoform expresión in the cerebellum of the taiep rat during its severe demyelination stage. *Brain Res* 2006; 1121: 221-230.
512. Ruiz-Argüelles GJ. La importancia de publicar en revistas médicas mexicanas. *Medicina Universitaria* 2006; 8: 205-206.
513. Ruiz-Delgado GJ, Jonguitud V, Rivadeneyra L, Pérez-Romano B.: Diagnóstico molecular rápido (4 horas) de la leucemia aguda promielocítica. *Rev Hematol* 2006; 7 (Suppl 1): S38.
514. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ, Navarro-Vázquez M, González-Carrillo ML. La mutación V617F del gen de la cinasa JAK2 en padecimientos hematológicos malignos en México. *Rev Hematol* 2006; 7 (Suppl 1): S43.
515. Vela-Ojeda J, García-Ruiz-Esparza MA, Padilla-González Y, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Rangel D, Morales-Toquero A, Ruiz-Delgado GJ, Delgado-Lamas JL. Trasplante autólogo de células hematopoyéticas en mieloma múltiple. *Rev Hematol* 2006; 7 (Suppl 1): S51.
516. Ruiz-Delgado GJ, Tarín-Arzaga LC. ZAP-70: Un nuevo factor pronóstico en la leucemia linfocítica crónica. *Rev Hematol* 2006; 7 (Suppl 1): S51.
517. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Reyes-Núñez V. Donor cell leukemia after non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation: A single institution experience. *Leukemia Lymphoma* 2006; 47: 1952-5.
518. Parra-Ortega I, Ruiz-Argüelles GJ. Trombocitopenia multifactorial en México. Descripción del caso de 18 pacientes mestizos mexicanos con el síndrome de las plaquetas pegajosas. *Med Int Mex* 2006; 22: 93-96.
519. Ahumada-Ayala M, Calva-Rodríguez R, Galarza-Delgado D, García-Alcalá H, Lustig N, Ruiz Argüelles GJ. Educación médica de posgrado en México. Mitos y realidades. *Medicina Univ* 2006; 8: 52-75.
520. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ, Rosillo C, Camoriano JK. Clearance of the Janus kinase 2 (JAK2) V617F mutation after allogeneic stem cell transplantation in a patient with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Am J Hematol* 2007; 82: 400-2.
521. Ruiz-Argüelles A, Llorente L. The role of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in the pathogenesis of autoimmune hemocytopenias. *Autoimm Rev* 2007; 6:155-161.
522. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Garcés-Eisele J. Donor cell leukemia: A critical review. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 25-38.
523. Ruiz-Argüelles GJ, Suárez-González L, Gómez-Almaguer D. El "método Mexicano" para hacer trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas ha permitido romper dogmas y beneficiar a muchos pacientes; además, enfrenta el "efecto Mateo". *DeTrasplantes* 2007.
524. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ, Tarín-Arzaga LC. Siete años de experiencia con el "Método Mexicano" para hacer trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas. *Bioquímica* 2007; 32 (SP-3).
525. Macías-Guerra C, Ruiz-Delgado GJ, Manzano C, Díaz Hernández MA, Tarín-Arzaga LC, González-Llano O, Calderón ED, Gomez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Umbilical cord blood transplantation using non-myeloablative conditioning: The Mexican experience. *Biol Blood Marrow Transpl* 2007; 13 (2): 97.
526. Ruiz-Argüelles GJ, Suárez-González L, Gómez-Almaguer D. El "método Mexicano" para hacer trasplantes de células

- totipotenciales hematopoyéticas. Parte I. DeTrasplantes 2007; 12: 19-22.
527. Vela-Ojeda J, García-Ruiz-Esparza MA, Padilla-Gonzalez Y, Gomez-Almaguer D, Gutierrez-Aguirre CH, Gomez-Rangel D, Morales-Toquero A, Ruiz-Delgado GJ, Delgado-Lamas JL, Ruiz-Argüelles GJ. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma using oral versus I.V. melphalan. *Ann Hematol* 2007; 86: 277-282.
 528. Ruiz-Argüelles GJ, Díaz-Hernández A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology* 2007; 12: 255-256.
 529. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ, Tarín-Arzaga LC. Ocho años de experiencia con el "método Mexicano" en la realización de trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas. *Gac Med Mex* 2007; 143: 231-235.
 530. Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Salazar-Riojas R, González-Martínez O, Jaime-Pérez JC, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation is of limited value in advanced or refractory acute myeloblastic leukemia. The Mexican experience. *Hematology* 2007; 12: 193-197.
 531. Ruiz-Delgado GJ, Vázquez-Garza E, Fernández-Lara D, Priesca-Marín M, Jiménez-Pérez G, Arizpe-Bravo D, Sánchez-Sosa S, Ruiz-Argüelles GJ. The cutaneous damage in transfusion-associated graft versus host disease is related to the presence on donor-derived lymphocytes in the skin. A case report. *Haematology* 2007; 10: 170-173.
 532. Bohn OL. Ruiz-Argüelles GJ, Navarro L, Saldívar J, Sánchez-Sosa S. Cutaneous Langerhans cell sarcoma: A case report and review of the literature *Int J Hematol* 2007; 85: 116.
 533. Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, González-Llano O, Mancías-Guerra C, Jaime-Pérez JC, Tarín-Arzaga LC, Ruiz-Delgado GJ, Sandoval-Villa CC, Marfil-Rivera J, Morales-Toquero A, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Outpatient allografting using non-myeloablative conditioning: The Mexican experience. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 119-123.
 534. Ruiz-Argüelles GJ, González-Carrillo ML, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Estrada-Gómez R, Valdés-Tapia P, Parra-Ortega I, Porras-Juárez A. Trombofilia primaria en México, parte VI: Falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas. *Gac Méd Méx* 2007; 143: 317-22.
 535. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Reyes GJ. Desatinib: Una nueva molécula contra la leucemia. *Med Int Méx* 2007; 23: 345-348.
 536. Ruiz-Argüelles GJ, Díaz-Hernández A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ, Canseco-Cuevas F, González-Carrillo ML. Ineficacia del hierro polimaltosado en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro. *Rev Hematol* 2007; (suppl 3): S3.
 537. Ruiz-Argüelles GJ, Fernández-Lara D, Estrada-Gómez R, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles A. Valor pronóstico de la investigación de enfermedad residual mínima en leucemia aguda por medio de citometría de flujo. *Rev Hematol* 2007; (suppl 3): S23.
 538. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Reyes-Núñez V. Leucemia de células del donador después de trasplante alogénico no mieloablato: Experiencia en una sola institución. *Rev Hematol* 2007; (suppl 3): S24.
 539. Mancías-Guerra C, Ruiz-Delgado GJ, Manzano C, Díaz-Hernández MA, Tarín-Arzaga LC, González Llano O, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Trasplante de células placentarias empleando acondicionamiento no ablativo: La experiencia mexicana. *Rev Hematol* 2007; (suppl 3): S56.
 540. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ, Tarín-Arzaga LC. Ocho años de experiencia con el "método mexicano" para hacer trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas. *Rev Hematol* 2007; (suppl 3): S56.
 541. Ruiz-Delgado GJ, Mancías-Guerra C, González-Carrillo ML, Ojeda-López Y, Calderón-Garcidueñas ED, Marín-López A, González-Llano O, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Trasplante alogénico de células hematopoyéticas de dos cordones umbilicales, *Medicina Universitaria* 2007; 9:112-116.
 542. Vela-Ojeda J, García-Ruiz-Esparza MA, Padilla-González Y, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Rangel D, Morales-Toquero A, Ruiz-Delgado GJ, Delgado-Lamas JL. Trasplante autólogo de médula ósea en mieloma múltiple usando melfalán oral versus endovenoso: Estudio multicéntrico. *Rev Hematol* 2007; (suppl 3): S56.
 543. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, González-Llano O, Gutiérrez H, Cantú-Rodríguez O, Jaime-Pérez JC, Tarín L, Ruiz-Delgado G, Guillermo V, Vázquez-Garza E, Giralto S. Alemtuzumab en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped refractaria a esteroides. *Rev Hematol* 2007; (suppl 3): S57.
 544. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ, Tarín-Arzaga LC. El quimerismo transitorio causado por células hematopoyéticas alogénicas es capaz de inducir remisiones moleculares en leucemia granulocítica crónica Ph1 (+). *Rev Hematol* 2007; (suppl 3): S96.
 545. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ, Rosillo C, Camoriano JK. Primera evidencia mundial de la desaparición de la mutación V617F del gen JAK2 por trasplante de células hematopoyéticas alogénicas: Introducción del concepto de remisión molecular de la mielofibrosis primaria. *Rev Hematol* 2007; (suppl 3): S96.
 546. Estrada-Gómez RA, Parra-Ortega I, Martínez-Barreda C, Ruiz-Argüelles GJ. *Helicobacter pylori* infection and thrombocytopenia: A single-institution experience in México. *Rev Invest Clín Méx* 2007; 59: 112-115.
 547. Estrada Gómez, Vargas Castro O, Oropez Borges, González Carrillo ML, Pérez Romano B, Ruiz Argüelles GJ. A single Institution. 20-year prospective experience with an affordable Fc receptor blockade method to treat patients with chronic refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Rev Invest Clin* 2007; 59: 424-7.
 548. Ruiz-Argüelles GJ. Coconi-Linares LN, Garcés-Eisele J, Reyes Núñez. Methotrexate-induced mucositis in acute leukemia

- is not associated with the MTHFR 677T allele in México. *Hematology* 2007; 12: 387-9.
549. Ruiz-Argüelles GJ, Fernández-Lara D, Estrada-Gómez R, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles A. Minimal residual disease testing in acute leukemia by flow cytometry immunophenotyping: Prognostic significance. *Lab Hematol* 2007; 13: 22-26.
 550. Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, Herena-Pérez S, Manzano CA, Estrada-Gómez R, González-Carrillo ML, Ruiz Argüelles GJ. Non-myeloablative stem cell transplantation in patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia: Results of a multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2007; 12: 387-91.
 551. Gómez Almaguer D, Ruiz Argüelles GJ, González Llano O, Gutiérrez C, Jaime Pérez JC, Tarín Arteaga L, Giralt S. Alemtuzumab in the treatment of steroid refractory acute grafo versus host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 106-7.
 552. Ruiz-Argüelles GJ, Suárez-González L, Gómez-Almaguer D. El "método Mexicano" para hacer trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas. Parte II. *DeTrasplantes* 2007; 12.
 553. Ruiz-Argüelles GJ. Aquel que puede lo hace; aquel que no lo puede hacer, lo enseña. *Medicina Univ* 2007; 9: 49.
 554. Ruiz-Delgado GJ. Carta el Editor. Hiperhomocistinemia en México. *Med Int Méx* 2007; 23: 471.
 555. Parra-Ortega I, Estrada-Gómez R, Ruiz-Argüelles GJ. Síndrome de las plaquetas pegajosas, la condición de trombophilia heredada más frecuente en pacientes mexicanos, *Medicina Univ* 2007; 9: 20-23.
 556. Guillermo-Villanueva VA, Ruiz-Delgado GJ, Tarín-Arzaga LC, Gómez-Almaguer D. ¿Es posible curar a un paciente con micosis fungoides? *Gac Med Méx* 2007; 143: 249-251.
 557. Martínez-Cruz R, Pina-Canseco M, López-Martínez J, Hernández-Cruz PA, Pérez-Campos E, Martínez-Cruz M, Córdoba-Alva F, Majluf-Cruz A, Zenteno E, Ruiz-Argüelles A. Interaction of the protein C activation peptide with platelets. *Prep Biochem Biotechnol* 2007; 37: 139-147.
 558. Ruiz-Argüelles A, Jiménez-Brito G, Pérez-Romano B, Reyes-Izquierdo P, Sánchez-Sosa S. Apoptosis of melanocytes in vitiligo results from antibody penetration. *J Autoimmun* 2007; 29: 281-286.
 559. Ruiz-Argüelles GJ, Gil-Beristain FJ, Magaña M, Ruiz-Delgado GJ. Alemtuzumab-induced resolution of refractory cutaneous chronic graft versus host disease. *Biol Bone Marrow Transpl* 2007; 14: 7-9.
 560. Macías Guerra C, Ruiz Delgado GJ, C. Manzano, Díaz Hernández MA, Tarín Arzaga LC, González Llano O, Gómez Almaguer D. Et al. Umbilical cord blood trasplantation using non-mioloablative conditioning: The Mexican Experience. *Biol Bone Marrow Trasplant* 2007; 13: 97-98.
 561. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Genetic predisposition for monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (5): 601-603.
 562. Muñoz-Maldonado G, Salinas-Domínguez R, Gómez-Almaguer D, Zacarías-Villarreal J, Cuéllar-Barbosa A, Treviño-Garza MJ, Vázquez-Garza E, Ruiz-Delgado G, Tarín-Arzaga L. Evaluación del trasplante autólogo de células hematopoyéticas de médula ósea para el tratamiento de la isquemia crítica en la insuficiencia arterial periférica en el paciente con diabetes mellitus. *Hematol* 2008; 9 (Suppl 1): s40.
 563. Barr RD, Atkinson S, Pencharz P, Ruiz-Argüelles GJ. Preface: Nutrition and Cancer in Children. *Ped Blood Cancer* 2008; 50 (Suppl 1): 437.
 564. González-Carrillo ML, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles GJ. Mutaciones del gen de FMS-like tyrosine Kinase 3 (FLT3) en pacientes con leucemia aguda. *Hematol* 2008;9 (Suppl 2): s104.
 565. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Estudios en México sobre gen MTHFR. Carta al editor. *Salud Pub Méx* 2008; 50 (5): 353.
 566. Ruiz-Delgado GJ, Vázquez-Garza E, Ibarra B, Perea FJ, Gómez-Almaguer D. Hemoglobinopatía H: Comunicación de un caso identificado en Monterrey, Nuevo León. *Med Int Méx* 2008; 24: 76-78.
 567. Garcés-Eisele J, González-Carrillo ML, Reyes-Núñez V, Ruiz-Argüelles GJ. Trombophilia primaria en México VII: La mutación V617F del gen JAK2 no es un marcador de trombophilia primaria en nuestro país. *Hematol* 2008; 9 (Suppl 2): S117.
 568. Ruiz-Argüelles GJ. Position Paper: Experience in developing countries; Nutrition and cancer in children. *Ped Blood Cancer* 2008; 50 (Suppl 1): 517.
 569. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Making allogeneic bone marrow transplantation available to patients in developing countries: The Mexican Experience. *Open Hematol J* 2008; 2: 30-36.
 570. Garcés-Eisele J, González-Carrillo ML, Reyes-Núñez V, Ruiz-Argüelles GJ. Primary thrombophilia in México VII: the V617F mutation of JAK2 is not a frequent cause of thrombosis. *Hematology* 2008; 13: 244-246.
 571. López-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. ¿Es cierto que el trasplante de médula ósea autóloga mejora el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple?: Experiencia de una sola institución en México. *Medicina Universitaria* 2008; 10: 187-189.
 572. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Moreno-Ford V. Alemtuzumab-induced resolution of pulmonary non-infectious complication in a patient with chronic graft versus host disease. *Biol Bone Marrow Transpl* 2008; 14: 1434-5.
 573. Cano-Castellanos R, Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Pantoja E, Baltazar-Arellano S, Castellanos-Galán JE, Castillo-Rivera H, et al. Primer consenso en leucemia linfocítica crónica de la Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Medicina Universitaria* 2008; 10: 159-167.
 574. Ruiz-Argüelles GJ. Algunas consideraciones respecto al tratamiento actual de los linfomas: la brecha se hace más grande. *Medicina Universitaria* 2008; 10: 61-62.

575. Ruiz-Argüelles GJ. Stem cell transplantation in developing countries. In Prayoonwiwat W, Rojnuckarin P (editors). Education Book. The XXXIInd World Congress of the International Society of Hematology. Thailand, Bangkok. 2008; 233.
576. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Carta el Editor. Deficiencia de hierro y anemia en niños mexicanos. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2008; 65: 415.
577. Ruiz-Delgado GJ, Gutiérrez-Riveroll KI, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D, Eyzaguirre-Zapata R, Priesca-Marín M, Ruiz Argüelles GJ. A single apheresis procedure in the donor may be enough to complete an allograft using the "Mexican Method" of non-ablative allografting. *Biol Bone Marrow Transpl* 2008; 15 (Suppl 2): 113.
578. Pérez-Campos-Mayoral L, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Zenteno E, Hernández-Cruz P, Martínez-Cruz R, Martínez-Cruz M, Pina-Canseco S, Pérez-Campos E. Potential use of the Macrobrachium rosenbergii lectin for diagnosis of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214 (1): 11-6.
579. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Guijosa MA, Gutiérrez-Riveroll KI, Cesín-Sánchez R, Rojas-Ortega S, Tarín-Arzaga L, Gómez Almaguer D. Remisión completa de hemólisis autoinmune primaria con el empleo de alemtuzumab subcutáneo. *Hematol* 2008; 9 (Suppl 1): S49.
580. Ruiz-Argüelles GJ, Gil-Beristáin J, Magaña M, Ruiz-Delgado GJ. Alemtuzumab en el tratamiento de enfermedad de injerto contra huésped crónica refractaria. Informe de un caso. *Hematol* 2008; 9 (Suppl 1): S55.
581. Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, Salazar-Rojas R, Martínez-González OL, Gutiérrez-Riveroll KI, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Reduced-intensity allogeneic versus autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Bone Marrow Transpl* 2009; 15: 67.
582. Ruiz-Delgado GJ, Gutiérrez-Riveroll KI, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D, Eyzaguirre-Zapata R, Priesca-Marín M, Ruiz-Argüelles GJ. A single apheresis procedure in the donor may be enough to complete an allograft using the "Mexican Method" of non-ablative allografting. *Blood Transfusion* 2009; 7: 127-131.
583. López-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: A single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 715-9.
584. García-Alcalá H, Ruiz-Argüelles A, Cedillo-Carvallo B. Effect of the method to measure levels of glycated hemoglobin on individual clinical decisions: comparison of an immunoassay with high-performance liquid chromatography. *Am J Clin Pathol*. 2009; 132 (3): 332-5.
585. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Ortiz-López R, Rivas-Llamas R, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ. Molecular characterization of chronic myeloproliferative neoplasias in México. *Hematology* 2009; 14: 261-265.
586. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Calderón-Meza E, Ruiz-Argüelles A, Garcés-Eisele J. Donor-derived hairy cell leukemia. *Leukemia Lymph* 2009; 50: 1712-14.
587. Ruiz-Delgado GJ, Vázquez-Garza E, Méndez-Ramírez N, Gómez Almaguer D. The abnormalities in the expression of CD55 and CD59 surface molecules on peripheral blood cells are not specific of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology* 2009; 14 (1): 33-7.
588. Ruiz-Delgado GJ, Mancías-Guerra C, Tamez-Gómez EL, Rodríguez-Romo LN, López-Otero A, Hernández-Arizpe A, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Dimethylsulfoxide (DMSO) induced toxicity in cord blood stem cell transplantation: Report of three cases and review of the literature. *Acta Haematol* 2009; 122: 1-5.
589. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Carta el editor. Algunas consideraciones sobre los tumores GIST. *Gac Méd Mex* 2009; 145 (4): 359.
590. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Clasificación molecular de las neoplasias mieloproliferativas en México. *Gac Med Méx* 2009; 145 (Suppl 1): 141-144.
591. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Clasificación molecular de las neoplasias mieloproliferativas en México. *Rev Hematol Méx* 2009; 10 (Suppl 2): 71-74.
592. Reyes-Torres V, Hernández-Arizpe A, López-Otero A, Ruiz-Delgado G, Kramis-Cerezo JL, Ruiz-Argüelles GJ. El AMD3100 (plerixafor) puede mejorar la movilización de células hematopoyéticas para hacer trasplantes autólogos. Informe de un caso. *Medicina Univ* 2009; 11: 202-206.
593. Ruiz-Argüelles GJ. Editorial: El producto interno bruto no apoya al producto interno inteligente del país. *Medicina Univ* 2009; 11: 147-148.
594. Ruiz-Reyes G, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Carta el Editor. Citometría hemática. *Med Int Méx* 2009; 25: 330.
595. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Uriarte MR, Jacomo RH, Gutiérrez-Aguirre CH, et al. Improving the treatment outcome of acute promyelocytic leukemia in developing countries through international cooperative network. Report on The International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia study group. *Blood* 2009; 114: 5. (Abstract).
596. Cantú OG, Gutiérrez H, Ruiz-Argüelles GJ, Mancías C, Martínez SA, González O, Jaime JC, Gómez-Almaguer D. Incidence of graft versus host disease (GVHD) in patients with allogeneic Peripherals hematopoietic stem cell transplantation after a non-myeloablative conditioning. *Biol Bone Marrow Transpl* 2009; 16 (Suppl 2): S314.
597. Ruiz-Delgado GJ. Sobre el manejo del pie diabético. Carta al editor. *Med Int Mex* 2010; 26 (1): 78-79.
598. Mancías-Gallardo J, Hernández-Arizpe A, Montes-Montiel M, Garcés-Eisele J, Ruiz-Delgado GJ, Reyes-Núñez V, Ruiz-Argüelles GJ. Leucemias agudas mieloblásticas (LAM) con translocaciones que involucran al gen del core binding factor (CBF): Experiencia en una sola institución. *Rev Hematol Méx* 2010; 11 (Suppl 1): 147.

599. Gómez-Almaguer D, Jaime-Pérez JC, Garza-Rodríguez V, Chapa-Rodríguez A, Tarín-Arzaga LC, Herrera-Garza JL, Ruiz-Argüelles GJ, López-Otero A, González-Llano O, Rodríguez-Romo LC. Subcutaneous alemtuzumab plus cyclosporine for the treatment of aplastic anemia. *Ann Hematol* 2010; 89: 299-303.
600. Ruiz-Delgado GJ, Mancías-Guerra C, González-Llano O, Hernández-Arizpe A, Macías-Gallardo J, Rodríguez-Ramos LN, Martínez-Cabriaes SA, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Trasplantes de células placentarias (CP) alogénicas empleando el método mexicano de acondicionamiento de intensidad reducida: Ocho años de experiencia en dos instituciones. *Rev Hematol Méx* 2010; 11 (Suppl 1): 106.
601. Ruiz-Delgado GJ, Mancías-Guerra C, Tamez-Gómez EL, Rodríguez-Romo LN, López-Otero A. Toxicidad del Dimetil-Sulfóxido (DMSO) en el trasplante de células placentarias: Experiencia de dos instituciones. *Rev Hematol Méx* 2010; 11 (Suppl 1): 132.
602. Ruiz-Argüelles GJ. Whither the bone marrow transplant. *Hematology* 2010; 15: 1-3.
603. Ruiz-Argüelles GJ. Editorial: Una nueva etapa de la Revista de Hematología: A diez años de su fundación. *Rev Hematol Méx* 2010; 11: 1-2.
604. Ruiz-Delgado GJ, Hernández-Arizpe A, Macías-Gallardo J, Montes-Montiel M, Zamora-Ortiz G, Ruiz-Argüelles GJ. El programa de trasplantes de la Clínica Ruiz de Puebla (1993-2009). *Rev Hematol Méx* 2010; 11: 15-20.
605. Gómez-Almaguer D, Cano-Castellanos R, Cedillo-de la Cerda JL, Garcés-Ruiz O, Limón-Flores A, López-Hernández M, Martínez-Baños D, May-Magaña EM, Nambo-Lucio MJ, Rivas-Vera S, Ruiz-Argüelles G, Sobrevilla-Calvo P, Vela-Ojeda J, Villalobos-Prieto A, Zárate-Rodríguez P. Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple (2009). *Rev Hematol Méx* 2010; 11: 40-62.
606. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Enfermedad de injerto contra huésped. *Rev Hematol Méx* 2010; 11 (Supl 1): 31-32.
607. Gutiérrez-Aguirre CH, Ruiz-Argüelles G, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, García-Rodríguez F, López-Otero A, Herrera-Garza JL, Gómez-Almaguer D. Out-patient reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients with refractory or relapsed lymphomas compared with autologous stem cell transplantation using a simplified method. *Ann Hematol* 2010; 10: 1045-1052.
608. Cantú OG, Gutiérrez H, Ruiz-Argüelles GJ, López A, Mancías C, Martínez S, González O, Jaime J, Gómez D. Incidence of graft versus host disease (GVHD) in patients with allogeneic peripheral hematopoietic stem cell transplantation after a non-myeloablative conditioning. *Haematologica* 2010; 95 (s2): 653.
609. Rodríguez-Romo L, González-Llano O, Mancías-Guerra C, Jaime-Pérez JC, Gómez-Peña A, Ruiz-Argüelles G, Ruiz-Delgado G, Olaya A, Del Campo A, Montero I, González-Ramella O, Sandoval A, González G, Pompa T, Galindo C, Gómez-Almaguer D. Pediatric hematopoietic SCT in Mexico: recent activity and main problems. *Bone Marrow Transplant* 2010; 46: 607-609.
610. Ruiz-Delgado GJ, López-Otero A, Hernández-Arizpe A, Ramírez-Medina A, Ruiz-Argüelles GJ. Los pacientes con mieloma múltiple (MM) quienes movilizan pocas células hematopoyéticas al ser sometidos a trasplantes autólogos tienen un pronóstico más sombrío: Experiencia en una sola institución. *Rev Hematol Méx* 2010; 11 (Suppl 1): 132.
611. Ruiz-Delgado GJ, López-Otero A, Hernández-Arizpe A, Ramírez-Medina A, Ruiz-Argüelles GJ. Poor hematopoietic stem cell mobilizers in multiple myeloma: A single institution experience. *Medit J Hematol Infect Dis* 2010; 2 (2).
612. López-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, Hernández-Arizpe A, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ. The flow-cytometric DNA content of the plasma cells of patients with multiple myeloma is a prognostic factor: A single institution experience. *Hematology* 2010; 15: 378-81.
613. Ruiz-Argüelles GJ. Editorial: Consenso versus disenso. *Rev Hematol Méx* 2010; 11: 71.
614. Ruiz-Argüelles GJ. Editorial: ¿Malinchismo o dicotomía? Algunas reflexiones. *Rev Hematol Méx* 2010; 11: 127-128.
615. Zayas Pérez P, Ruiz Reyes G. Hemoglobinas anormales identificadas en una sola Institución: experiencias de 22 años. *Rev Hematol Méx* 2010; 11 (2): 75-77.
616. Ruiz-Reyes G, Ruiz-Argüelles GJ, Guzmán O, Ruiz-Argüelles A. Nosographic performance of the red cell distribution width (RDW) for the diagnosis of thalassemia. *Rev Hematol Méx* 2010; 1: 141-145.
617. Arias-Puente L, Garza-de-la-Peña E, Velásquez-Ramírez G, Martínez-Barreda C, Ruiz-Argüelles GJ. La identificación del antígeno circulante de galactomanano de Aspergillus como factor pronóstico en pacientes con enfermedades hematológicas. *Rev Hematol Méx* 2010; 11: 169-172.
618. Sánchez-Anzaldo FJ, Fernández-Macouzet M, Garza-de-la-Peña E, Ruiz-Argüelles GJ. Hereditary porphyrias: A prospective, 28-year, single institution experience. *Rev Hematol Méx* 2010; 11: 185-187.
619. Ruiz-Delgado GJ, Macías-Gallardo J, Lutz-Presno J, Montes-Montiel M, Ruiz Argüelles GJ. Outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired therapy: A single institution experience. *Leukemia Lymphoma* 2011; 52 (2): 314-6.
620. Ruiz-Delgado GJ, Macías-Gallardo J, Lutz-Presno J, Garcés-Eisele J, Hernández-Arizpe A, Montes Montiel M, Ruiz-Argüelles GJ. Core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML) in México: A single institution experience. *Rev Invest Clin Méx* 2011; 63: 25-30.
621. Rodríguez-Mejorada SM, Rosel-Gómez CG, Rosado-Castro RA, Domingo-Padilla M, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz Argüelles GJ. Romiplostin reverts the trombocitopenia in dengue hemorrhagic fever. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011; 4 (1): 48-9.
622. Ruiz-Delgado GJ, Lutz-Presno J, Ruiz Argüelles GJ. Romiplostin may revert the thrombocytopenia in graft versus host disease. *Hematology* 2011; 16: 108-9.

623. Ruiz-Delgado GJ, Rodríguez-Romo L, Tarín-Arzaga LC, Lutz-Presno J, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Reduced-intensity allografting in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Biol Bone Marrow Transpl* 2011; 17: 439-440.
624. Ruiz-Delgado GJ, Mancías-Guerra C, Macías-Gallardo J, González-Llano O, Hernández-Arizpe A, Rodríguez-Romo LN, Martínez-Cabriales SA, Gómez-Almaguer D, Ruiz Argüelles GJ. Long term results of placental blood allografting using reduced-intensity conditioning: Multicenter experience in a developing country. *Hematology* 2011; 16: 155-159.
625. Ruiz-Argüelles GJ, Cazares-Ordoñez Y, Ruiz-Delgado GJ. Algunas observaciones sobre el rezago en la práctica de los trasplantes hematopoyéticos en México. *Rev Hematol Méx* 2011; 12: 1-4.
626. Ruiz-Delgado GJ, Cazares-Ordoñez J, Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Limón-Flores A, Olaya-Eucario P, Rodríguez I, Rivas-Llamas R, Gómez-Morales E, Ruiz-Argüelles GJ. Algunos datos de la actividad de los centros de trasplante de células hematopoyéticas en México. *Rev Hematol Méx* 2011; 12 (supl.3): S152.
627. Ruiz-Delgado GJ, Lutz-Presno JA, Alarcón-Urdaneta C, Calderón-García J, Ruiz-Argüelles GJ. Body mass index as an indicator of prognosis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Hematol Méx* 2011; 12: 28-31.
628. Garza-de-la-Peña E, Ruiz-Reyes G, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Subrideocito. *Rev Hematol Méx* 2011; 12: 50.
629. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Nadie es profeta en su propia tierra. *Med Int Méx* 2011; 27: 504.
630. Mesa RA, Niesvizky R, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Mieloma múltiple: Conceptos actuales. *Prescrip Med* 2011; 399: 9.
631. Ruiz-Argüelles GJ, Alarcón-Urdaneta C, Calderón-García J, Ruiz-Delgado GJ. Primary thrombophilia in México VIII: Description of five kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Rev Hematol Méx* 2011; 12: 73-78.
632. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. El trasplante autólogo sigue siendo importante en el tratamiento del mieloma múltiple. *Rev Hematol Méx* 2011; 12 (Supl 1): S1-S2.
633. Ruiz-Delgado GJ, Calderón-García J, Alarcón-Urdaneta, Ruiz Argüelles GJ. An increased body mass index is not an adverse prognostic factor in persons undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Medicina Univ* 2011; 13: 122-6.
634. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Lenalidomide maintains remissions in persons with multiple myeloma intolerant to thalidomide. *Rev Hematol Méx* 2011; 12: 79-81.
635. Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC, Treviño-Montemayor OR, Martínez-Cabriales SA, Gómez-Peña A, et al. Low incidence and severity of graft-versus-host disease after outpatient allogeneic peripheral blood stem cell transplantation employing a reduced-intensity conditioning. *Eur J Haematol* 2011; 87: 521-30.
636. Ruiz-Argüelles GJ. Which tyrosine kinase inhibitor, if any? *Clin Adv Hematol Oncol* 2011; 9: 878-9.
637. Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández M, Munguía-Realpozo P, Ruiz-Argüelles A. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 762-5.
638. Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Velasco-Ruiz I, Lutz-Presno J, González-Llano O, Mancías-Guerra C, Rodríguez-Romo L, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D. CD20 expression in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia is common in Mexican patients and lacks a prognostic value. *Hematology* 2012; 17: 66-70.
639. Jimenez-Brito G, Garza-de-la-Peña E, Perez-Romano B, Ruiz-Argüelles A. Serum antibodies to melanocytes in patients with vitiligo are predictors of disease progression. *Skin Med Journal* 2012; 10: 101-117.
640. Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Almaguer D, Cantú-Rodríguez OG, Tarín-Arzaga LC, Alarcón-Urdaneta C, Rodríguez-Morales U, et al. Rituximab does not improve the overall survival of patients with B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Experience in a developing country. *Rev Hematol Méx* 2012; 13 (Supl.1): S63-S64.
641. Ruiz-Delgado GJ, Calderón García J, Alarcón-Urdaneta C, Ruiz-Argüelles GJ. Autologous Hematopoietic Stem cell transplantation. *Rev Hematol Méx* 2012; 13 (Supl. 1): S103.
642. Parra A, Ramírez-Peredo J, Reyes E, Hidalgo R, Macías-Gallardo J, Lutz-Presno J, Ruiz-Argüelles A, Garza E, Infante E, Gutiérrez-Aguirre CH, Salazar-Riojas R, Villarreal JZ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Moderate hyperprolactinemia is associated with survival in patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology* 2012; 17: 85-92.
643. Ruiz-Argüelles A. *Hematology* 2012; 17 Suppl 1: S69-71.
644. Ruiz-Argüelles GJ. Editorial: Cuautitlán, el producto interno bruto y el producto interno inteligente. *Medicina Univ* 2012.
645. Gómez-Almaguer D, Jaime-Pérez JC, Ruiz-Argüelles GJ. Antibodies in the treatment of aplastic anemia. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2012.
646. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. A Mexican way to cope with stem cell transplantation. *Hematology* 2012; 17 (Suppl 1): 195-7.
647. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Uriarte MR, Jacomo RH, Gutiérrez-Aguirre H, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, Pagnano K, Fagundes EM, Chauffaille ML, Chiattoni C, Martinez L, Meillon LA, Gómez-Almaguer D, Kwaan H, Garcés-Eisele J, Gallagher R, Niemeyer CM, Lowenberg B, Ribeiro R, Lococo F, Sanz MA. The impact of medical education and networking on the outcome of leukemia treatment in developing countries. The experience of International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia (IC-APL). *Hematology* 2012; 17 Suppl 1: 36-8.
648. Ruiz-Argüelles GJ. Editorial. *Hematology* 2012; 17 Suppl 1: 1.

649. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Steensma DP. Out-dated dogma? Busulfan, seizure prophylaxis and stem cell allografting. *Am J Hematol* 2012; 87: 941.
650. Ruiz Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. On the prevalence and genetic predisposition of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Int J Hematol* 2012; 96: 144-145.
651. Ruiz Delgado GJ, Tarín Arzaga LC, Alarcón-Urdaneta C, Calderón-García J, Gómez-Almaguer D, Ruiz Argüelles GJ. Treatment of hairy cell leukemia: long-term results in a developing country. *Hematology* 2012; 17: 140-142.
652. Ruiz-Delgado GJ, Tarín-Arzaga LC, Alarcón-Urdaneta C, Calderón-García J, Gómez-Almaguer D, Ruiz Argüelles GJ. Treatment of hairy cell leukemia: Long-Term results in a developing country. *Rev Hematol Mex* 2012; 13 (Supl.1): S49-S50.
653. Ruiz-Delgado GJ, Fernández-Macouzet M, Alarcón-Urdaneta A, Ruiz-Argüelles GJ. The role of post-autograft maintenance therapy in multiple myeloma: A propos d' un cas. *Rev Hematol Méx* 2012;13: 39-41.
654. Ruiz-Argüelles GJ. ¿Por qué los médicos seguimos haciendo cosas innecesarias? Algunas reflexiones con sesgo hematológico? *Rev Hematol Méx* 2012; 13: 43-44.
655. Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga LC, Cantú-Rodríguez OG, Alarcón-Urdaneta C, Rodríguez-Morales U, Calderón-García J, Fernández-Vargas O, Montes-Montiel M, Sánchez-Cárdenas M, Ruiz-Argüelles GJ. Is there a benefit to adding rituximab to CHOP in the overall survival of patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a developing country? *Hematology* 2012; 17: 193-7.
656. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Editorial: Allografting on outpatient basis can decrease GVHD prevalence, severity. *Hem Onc Today* 2012; 13 (16): 8.
657. Hernández-Reyes J, Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis (AL) in México: A single institution, 30-year experience. *Rev Invest Clín Méx* 2012; 64 (6 Pt 2): 604-608.
658. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Camacho-Alarcón C, Moncada-González B, Valdés-Tapia P, León-Montes N, Ruiz-Delgado GJ. Primary Thrombophilia in México IX: The Glycoprotein IIIA PLA1/A2 Polymorphism may result in the Sticky Platelet Syndrome. *Rev Hematol Mex* 2012; 13 (Supl.1): S88-S89.
659. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Editorial: El trasplante de médula ósea, el Premio Nobel y la muerte del Dr. Edward Donnall Thomas. *Medicina Univ* 2012; 14: 183-184.
660. Ruiz-Argüelles A, García-Carrasco M, Jiménez-Brito G, Sánchez-Sosa S, Pérez-Romano B, Garcés-Eisele J, Camacho-Alarcón C, Reyes-Núñez V, Sandoval-Cruz M, Mendoza-Pinto C, López-Colombo A. Treatment of vitiligo with a chimeric monoclonal antibody to CD20: a pilot study. *Clin Exp Immunol* 2013; 174 (2): 229-236.
661. Ruiz-Argüelles GJ, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga LDC, Velasco-Ruiz I, Lutz-Presno J, González-Llano O, Mancías-Guerra C, Rodríguez-Romo L, Ruiz-Delgado GJ, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D. La expresión CD20 en los blastos de pacientes mestizos mexicanos con leucemia aguda linfoblástica de novo es frecuente pero no tiene significado pronóstico. *Rev Hematol Méx* 2013; 14 (Supl 1): S88.
662. González-Ramírez MP, Martagón-Herrera NA, Hernández-Reyes J, Rosales-Durón AD, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. La variante trombótica de hemoglobinuria paroxística nocturna. *Rev Hematol Mex* 2013; 14 (Supl 2): S44.
663. Cuervo-Sierra J, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D, García-Sepúlveda RD, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Lutz-Presno J, Arana-Trejo RM, Ignacio-Ibarra G, Muciño-Hernández G, Jiménez-Mejía A, Cuéllar-Ambrosi F, Vázquez-Palacio G. Prevalencia de mutaciones de FLT3 en leucemia mieloblástica aguda: Experiencia multicéntrica en Latinoamérica. *Rev Hematol Méx* 2013; 14 (Supl 1): S80.
664. Fernández Lara D, Domínguez Cid M, Ruiz Delgado GJ. Enfermedad de injerto contra huésped pulmonar crónica postrasplante de células hematopoyéticas alogénicas. Aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Rev Hematol Mex* 2013; 14: 138-144.
665. Sánchez-Sosa S, Aguirre-Lombardo M, Jiménez-Brito G, Ruiz-Argüelles A. Immunophenotypic characterization of lymphoid cell infiltrates in vitiligo. *Clin Exp Immunol* 2013; 173 (2): 179-83.
666. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Camacho-Alarcón C, Reyes-Núñez V, Moncada-González B, Valdés-Tapia P, León-Montes N, Ruiz-Delgado GJ. Primary thrombophilia in Mexico IX: The glycoprotein IIIa PLA1/A2 polymorphism is not associated with the sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 689-92.
667. Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado GJ, Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Ruiz-Argüelles GJ. In pursuit of the graft versus myeloma effect: A single institution experience. *Hematology* 2013; 18: 89-92.
668. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G. Simultaneous romiplostin, eltrombopag and prednisone were successful in severe thrombocytopenia of Evans syndrome refractory to hydrocortisone, splenectomy, intravenous IgG and rituximab. *Hematology* 2013; 18: 175-177.
669. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Velázquez-Sánchez de Cima S, Zamora-Ortiz G. El empleo simultáneo de romiplostin y eltrombopag puede ser útil en el tratamiento de la trombocitopenia refractaria grave del síndrome de Evans. Informe de un caso. *Rev Hematol Méx* 2013; 14 (Supl 1): S121.
670. Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Rodríguez-Morales U, Ruiz-Argüelles GJ. Is Friday leukemia a non-entity. *Hematology* 2013; 18: 284-285.
671. Ruiz Delgado GJ. Más sobre la lealtad en medicina. Carta el editor. *Revista de Hematología*. 2013; 14: 54.
672. Moncada B, Ruiz-Argüelles GJ, Castillo-Martínez C. The sticky platelet syndrome. *Hematology* 2013; 18: 230-232.
673. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Galo-Hooker E, Sánchez-Sosa S. Ruxolitinib in chronic myelomonocytic

- leukemia associated myelofibrosis: A case report. *J Bone Marrow Res* 2013; 1: 109-110.
674. Martínez-Murillo C, Ruiz-Argüelles GJ. The 2012 World Congress of Hematology. *Hematology* 2013; 18: 60.
 675. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte MD, Jacomo RH, et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. *Blood* 2013; 121: 1935-38.
 676. Ruiz-Delgado GJ, Lutz-Presno JA, Alarcón-Urdaneta C, Calderón-García J, Ruiz-Argüelles GJ. Body mass index as an indicator of prognosis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single institution experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: S219.
 677. Galo-Hooker EG, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles. In pursuit of the graft-versus-myeloma effect: A single institution experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: S238.
 678. Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Breaking another dogma: Successful hematopoietic stem cell transplantation in patients over 60 years of age: A single institution's, 20-year experience. *Rev Hematol Méx* 2013; 14: 3-8.
 679. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. El trasplante de médula ósea, el premio Nobel y la muerte del Dr. Edward Donnall Thomas. *Rev Hematol Méx* 2013; 14: 1-2.
 680. Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga LC, Moreno-Jaime B, Jaime-Pérez JC, Ceballos-López AA, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Sánchez-Cárdenas M. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as front-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013; 90: 494-500.
 681. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Garcés-Eisele J. ¿Es necesario el trasplante de médula ósea en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda? *Rev Hematol Méx* 2013; 14 (Suppl 1): S1-S4.
 682. Parra A, Ramírez-Peredo J, Reyes-Muñoz E, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ. A Th1-type cytokine named prolactin. Facts and hypotheses. *Adv Neuroimmun Biol* 2013; 4: 1-6.
 683. Ruiz-Argüelles GJ. Iron deficiency anemia in low and middle income countries. *Blood* 2013; 122: 2289.
 684. Abboud C, Berman E, Cohen A, Cortes J, DeAngelo D, Deininger M, et al. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: From the perspective of a large group of CML experts. *Blood* 2013; 121: 4439-4442.
 685. Moncada B, Castillo-Martínez C, Ruiz-Argüelles GJ, Valdés-Tapia P, Arenas-Velázquez E. Sticky platelets syndrome: A frequent cause of primary thrombophilia. *J Invest Dermatol* 2013; 133 (Suppl 1): S180.
 686. Ruiz-Argüelles GJ, Fragoso-Flores J, Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado GJ. Síndrome de Upshaw-Schulman (púrpura trombótica trombocitopénica congénita). Informe de un caso. *Rev Hematol Méx* 2013; 14 (Suppl 1): S121.
 687. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Galo-Hooker E, Sánchez-Sosa S, Velázquez-Sánchez de Cima S, Zamora-Ortiz G. El ruxolitinib puede disminuir la esplenomegalia de los pacientes con mielofibrosis secundaria a leucemia mielomonocítica crónica: Informe de un caso. *Rev Hematol Méx* 2013; 14 (Suppl 1): S142.
 688. Ruiz-Argüelles GJ, Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado GJ, Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez de Cima S. En búsqueda del efecto de injerto alógeno contra mieloma: Experiencia en una sola institución. *Rev Hematol Méx* 2013; 14 (Suppl 1): S159.
 689. Mendoza Pinto C, García Carrasco M. Etchegaray Morales I. Jiménez Hernández M. Méndez Martínez S, Jiménez Hernández C, Briones Rojas R, Ramos Álvarez G, Rodríguez Gallegos AB, Montiel Jarquin A, López Colombo A, Cervera R. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus women one year after rituximab therapy. *Lupus* 2013; 11: 1128-34.
 690. Ruiz-Argüelles GJ, Hernández-Reyes J, Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado GJ. Amiloidosis de cadenas ligeras, primaria y generalizada en México: Experiencia de 30 años en una sola institución. *Rev Hematol Méx* 2013; 14 (Suppl 1): S159.
 691. Ruiz-Argüelles GJ, Tenorio-Rojo A, Rodríguez-Morales U, Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez de Cima S, González-Cortés A, Ruiz-Delgado GJ. La cantidad de células alogénicas CD34 viables trasplantadas tiene relación con la enfermedad de injerto contra huésped. *Rev Hematol Méx* 2013; 14 (Suppl 1): S186.
 692. Ruiz-Argüelles GJ, González-Ramírez M, Miravete-Lagunes K, Rodríguez-Morales U, Tenorio-Rojo A, Gómez-de León A, Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez de Cima S, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Almaguer D. Calidad de vida en pacientes con leucemia aguda sometidos a trasplante de médula ósea alogénica empleando acondicionamiento de intensidad reducida. *Rev Hematol Méx* 2013; 14 (Suppl 1): S191.
 693. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. CML management in India: Generic, patent laws and treatability. *Blood* 2013.
 694. Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Hernández-Reyes J, Vargas-Espinosa J, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Veinte años de experiencia con trasplante de células hematopoyéticas en la Clínica Ruiz de Puebla, México. *Rev Hematol Méx* 2013; 14: 63-70.
 695. Fragoso-Flores J, Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw Schulmann Syndrome). Case report and review of the literature. *Rev Hematol Méx* 2013; 14: 91-95.
 696. Ponce-de-León S, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Reyes G, de-la-Fuente JR. De maestros y pilares. *Rev Invest Clin Méx* 2013; 65: 459.
 697. Césarman-Maus G, Villa R, Kubisz P, González-Ramírez M, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. El síndrome de plaquetas pegajosas. *Rev Hematol Méx* 2013; 14: 149-153.
 698. Hernández-Reyes J, Ruiz-Argüelles GJ, Velázquez-Sánchez de Cima S, Zamora-Ortiz G, Ruiz-Delgado GJ. Primary thrombophilia in México: A prospective study of treatment

- of the sticky platelet syndrome. *Rev Hematol Mex* 2013; 14 (Suppl 2): S48.
699. Zamora-Ortiz G, Morales-Flóres R, Velázquez-Sánchez-de-Cima S, García-Villaseñor A, Ruiz-Argüelles GJ. El género como factor pronóstico de supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas totipotenciales autólogas o alogénicas: experiencia de una sola institución. *Rev Hematol Mex* 2013; 14: 120-123.
700. Palacios-Boix A, Garcés-Eisele J. Un caso de urticaria pigmentosa identificado por mutación concordante, con revisión de la bibliografía. *Hematología Rev Mex* 2013; 14: 43-46.
701. Garcés-Eisele SJ, Cedillo-Carvallo B, Reyes-Núñez V, Estrada-Marín L, Vázquez-Pérez R, Juárez-Calderón M, Guzmán-García MO, Dueñas-González A, Ruiz-Argüelles A. Genetic Selection of Volunteers and Concomitant Dose Adjustment Leads to Comparable Hydralazine/ Valproate Exposure. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 368-375.
702. Kubisz P, Ruiz-Argüelles GJ, Stasko J, Holly P, Ruiz-Delgado GJ. Sticky platelet syndrome: History and future perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40 (9): 526-534.
703. Ruiz Argüelles A. Estudios de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con amiloidosis primaria generalizada. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: 77.
704. Ruiz-Delgado GJ. Deficiencia de hierro. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: 85-86.
705. Garcés-Eisele J, Ruiz Argüelles A, Estrada-Marín L, Reyes Nuñez V, Vázquez-Pérez R, Guzmán García O, Coutiño Medina R, Acosta Sandria L, Cedillo Carballo B. Pharmacogenetic Selection of Volunteers Increases Stringency of Bioequivalence Studies; The Case of Clopidogrel. *Indian J Pharm Sci* 2014; 76: 281-286.
706. Deffis-Court M, Alvarado-Ibarra M, Ruiz-Argüelles GJ, Rosas-López A, Barrera-Lumbreras G, Aguayo-González A, López-Karpovitch X, López-Hernández M, Velázquez-Sánchez de Cima S, Zamora-Ortiz G, Crespo-Solís E. Diagnosing and treating mixed phenotype acute leukemia: a multicenter 10-year experience in México. *Ann Hematol* 2014; 93: 595-601.
707. Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Hernández-Reyes J, Rosales-Durón AD, González-Ramírez MP, Martagón-Herrera MA, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Oral versus intravenous fludarabine as part of a reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Acta Haematologica* 2014; 132: 125-128.
708. Ruiz-Argüelles GJ, Hernández-Reyes J, González-Ramírez MP, Martagón-Herrera NA, Rosales-Durón AD, Ruiz-Delgado GJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in México: A 30-year, single institution experience. *Rev Invest Clin Mex* 2014; 66: 12-6.
709. González MP, Martagón NA, Hernández J, Rosales AD, Ruiz-Delgado GJ, Labastida N, Galindo LS, Ruiz-Argüelles GJ. Hemoglobinuria paroxística nocturna en México: Experiencia de 30 años en una sola institución. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: S132.
710. Ruiz-Argüelles GJ, Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Hernández-Reyes J, Ruiz-Delgado GJ. Nonalcoholic fatty liver disease may cause thrombocytopenia. *Acta Haematol* 2014; 132: 159-162.
711. Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Ponce-de-León S, Gutiérrez-Aguirre CH, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Secondary malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning and outpatient conduction. *Hematology* 2014; 19: 435-40.
712. Ruiz-Argüelles GJ. Comment on sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40 (2): 27.
713. Ruiz-Argüelles GJ. Guías nacionales de linfoma no Hodgkin. *Rev Invest Clin Mex* 2014; 65: 539.
714. Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Ponce-de-León S, Gutiérrez-Aguirre CH, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Subsequent malignant neoplasms after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning and outpatient conduction. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: S249-S250.
715. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Amiloidosis primaria generalizada de cadenas ligeras. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: S77-S78.
716. González MP, Martagón NA, Hernández J, Velázquez S, Zamora G, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. ¿Es la cuantificación de cadenas ligeras en suero más sensible que la inmunofijación para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con mieloma múltiple? *Rev Hematol Mex* 2014; 15: S121.
717. González MP, Martagón NA, Hernández J, Velázquez S, Zamora G, Labastida N, Galindo LS, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. La trombocitopenia de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: S132-S133.
718. González MP, Martagón NA, Hernández J, Garcés J, Ruiz A, González A, Labastida N, Galindo LS, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Estudio prospectivo de la identificación y del tratamiento de las leucemias en células del donador: Experiencia en una sola institución. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: S153.
719. González MP, Martagón NA, Hernández J, Velázquez S, Zamora G, Rosales AD, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Fludarabina oral versus intravenosa como parte del acondicionamiento de intensidad reducida para trasplante de células hematopoyéticas alogénicas. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: S195.
720. González MP, Martagón NA, Hernández J, Gómez A, Lagunes K, Tenorio AP, Gómez D, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Los pacientes sometidos a trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas con esquema de intensidad reducida tienen un mejor componente mental en calidad de vida relacionada con la salud que un grupo control. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: S195.
721. González MP, Martagón NA, Hernández J, Zamora G, Morales R, Velázquez S, García A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-

- Argüelles GJ. El género como factor pronóstico de la supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas totipotenciales: Experiencia en una sola institución. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: S196.
722. Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Jaime-Pérez JC, Gómez-De León A, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Tarín-Arzaga L, Hernández-Reyes J, Ruiz-Argüelles GJ. Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment for newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults. *Blood* 2014; 123: 3906-8.
 723. Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Hernández-Reyes J, Martagón-Herrera NA, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Poor performance of the total kappa/lambda light chain quantification in the diagnosis and follow-up of patients with multiple myeloma. *Rev Invest Clin* 2014; 66: 314-8.
 724. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. How we study and treat patients with suspected thrombophilia. *Med Univ* 2014; 16: 143-145.
 725. Lucena-Araujo AR, Kim HT, Jacomo RH, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, Pagnano K, Fagundes EM, Chauffaille MD, Chiattone CS, Lima AS, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Martinez L, Kwaan HC, Gallagher R, Niemeyer CM, Schrier SL, Tallman MS, Grimwade D, Ganser A, Berliner N, Ribeiro RC, Lo-Coco F, Löwenberg B, Sanz MA, Rego EM. Internal tandem duplication of the FLT3 gene confers poor overall survival in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy: an International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia study. *Ann Hematol* 2014; 93: 2001-2010.
 726. Sotomayor C, Seber A, Bonfim C, Bouzas L, Bujan W, Daudt L, Gómez-Almaguer D, González-Ramella O, Gregianin L, Hamerschlak N, Hernández M, Jaimovich G, Olaya-Vargas A, Ruiz-Argüelles GJ, Simoes B, Teixeira G, Zecchin V, Palma J. Formación en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en América Latina: Estado actual. Grupo Latinoamericano de Trasplante de Médula Ósea (LABMT). *Rev Hematol Méx* 2014; 15: 37-42.
 727. Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra LS, Scholnik-Cabrera A, Fernández-Lara D, Sánchez-Sosa S, Ruiz-Argüelles GJ. Trichosporon asahii pneumonia in a patient with acute graft-versus-host disease. *Rev Hematol Méx* 2014; 15: 80-83.
 728. Ruiz-Delgado GJ, Vallejo-Villalobos MF, Galindo Becerra S, Ruiz-Argüelles GJ. Low-dose carfilzomib induced a dramatic response of the symptoms and paraproteinemia in a heavily pre-treated multiple myeloma patient refractory to lenalidomide-bortezomib-dexametasone. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: 137-141.
 729. Ruiz-Delgado GJ, González-Ramírez MP, Martagón-Herrera NA, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A, González-Cortés A, Ruiz-Argüelles GJ. Donor Cell Leukemia: A Prospective Study of Its Identification and Treatment. *Blood* 2014; 124: 3938.
 730. González MP, Martagón NA, Hernández J, Labastida N, Galindo LS, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Trombofilia primaria en México X: Estudio prospectivo del tratamiento del síndrome de las plaquetas pegajosas. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: S127.
 731. Karduss-Urueta A, Ruiz-Argüelles GJ, Perez R, Ruiz-Delgado GJ, Cardona AM, Labastida-Mercado N, Gomez LR, Galindo-Becerra S, Reyes P, Alejo-Jimenez J. Cell-Freezing Devices Are Not Strictly Needed to Start an Autologous Hematopoietic Transplantation Program: Non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells Can be used to Restore Hematopoiesis after High Dose Chemotherapy: A Multicenter Experience in 268 Autografts in Patients with Multiple Myeloma or Lymphoma. Study on Behalf of the Latin-American Bone Marrow Transplantation Group (LABMT). *Blood* 2014; 124: 849.
 732. Vázquez-Mellado A, Navarro-Cabrera JR, Abello-Polo V, Gutierrez-Aguirre CH, Bustinza A, Pedraza-Mesa E, Jaime-Perez JC, Villamizar-Gómez J, Galindo-Becerra S, Labastida-Mercado N, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Unmanipulated Peripheral Blood Stem Cells Can be Safely Used to Allograft Patients with Severe Aplastic Anemia; The Impact of ATG in Latin American Experience. *Blood* 2014; 124: 1255.
 733. Ruiz-Argüelles GJ, González-Ramírez MP, Martagón-Herrera NA, Hernández-Reyes J, Velázquez-Sánchez de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra LS, Ruiz-Delgado GJ. La trombocitopenia de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. *Rev. Hematol Méx* 2014; 15 (Suppl.1): S132.
 734. Ruiz-Argüelles GJ, González-Ramírez MP, Martagón-Herrera NA, Hernández-Reyes J, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A, González-Cortés A, Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra LS, Ruiz-Delgado GJ. Tratamiento de las leucemias en células del donador experiencia en una sola institución. *Rev Hematol Méx* 2014; 15 (Suppl. 1): S153.
 735. Ruiz-Argüelles GJ, González-Ramírez MP, Martagón-Herrera NA, Hernández-Reyes J, Velázquez-Sánchez de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Rosales-Durón AD, Ruiz-Delgado GJ. Fludarabina oral versus intravenosa como parte del acondicionamiento de intensidad reducida para trasplante de células hematopoyéticas alogénicas. *Rev. Hematol Méx* 2014; 15 (Suppl. 1): S195.
 736. Ruiz-Argüelles GJ, González-Ramírez MP, Martagón-Herrera NA, Hernández-Reyes J, Gómez-de-León A, Lagunes-Miravete K, Tenorio-Rojo AP, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ. Los pacientes sometidos a trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas con esquema de intensidad reducida tiene un mejor componente mental en calidad de vida relacionada con la salud que un grupo control. *Rev. Hematol Méx* 2014; 15 (Suppl. 1): S195-196.
 737. González MP, Martagón NA, Hernández J, Labastida N, Galindo LS, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Trombofilia primaria en México X: Estudio prospectivo del tratamiento del síndrome de las plaquetas pegajosas. *Rev Hematol Mex* 2014; 15: S127.

738. Estrada Marín L, Cedillo Carballo B, Herrera Coca A, Bravo Barragán G, Guzmán García O, Ruiz Argüelles A. Bioequivalence of two oral tablet formulations of Betahistina 24 mg: Sinle-Dose, open-label, randomized, two period Crossover Comparison in healthy individuals. *J. Bioequiv Bioavailab* 2014; 6: 212-215.
739. Ruiz-Delgado GJ, Hernández-Reyes J, González-Ramírez MP, Martagón-Herrera NA, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A, González-Cortés A, Ruiz-Argüelles GJ. Leucemia en células del donador: Un estudio prospectivo de su identificación y tratamiento. *Gac Méd Mex* 2015; 151: 582-7.
740. Ruiz Delgado GJ, Galindo Becerra S, Labastida Mercado N, Gonzalez Cortes A, Martagon Herrera N, Gonzalez Ramirez M, Garces Eisele J, Ruiz Argüelles A. Donor cell leukemia: A prospective study of its identification and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: S179.
741. Schcolnik-Cabrera A, Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra LS, Gómez-Almaguer DI, Herrera-Rojas MA, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Reduced-intensity stem cell allografting for PNH patients in the eculizumab era: The Mexican experience. *Hematology* 2015; 20 (5): 263-6.
742. Schcolnik-Cabrera A, Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra LS, Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Reduced-intensity stem cell allografting for PNH patients in the eculizumab era: The Mexican experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: S307.
743. Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra S, Garcés-Eisele J, Colunga-Pedraza P, Guzmán-Olvera V, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. The mutation profile of JAK2, MPL and CALR in Mexican patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2015; 8 (1): 16-21.
744. Galindo-Becerra S, Labastida-Mercado N, Rosales-Padrón J, García-Chávez J, Soto-Veja E, Rivasdeneyra-Espinoza L, León-Peña AA, Fernández-Lara D, Domínguez-Cid M, Anthon-Méndez J, Arizpe-Bravo D, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Outcome of Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants Who Require Intensive Care Unit Support: A Single Institution Experience. *Acta Haematol* 2015; 134: 119-124.
745. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Macías Díaz S, Vera-Recabarren M, Vázquez de Lara L, Méndez Martínez S, Soto-Santillán P, González-Ramírez R, Ruiz-Argüelles A. P-glycoprotein in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 594-600.
746. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Munguía-Realpozo P, Rodríguez-Gallegos A, Vallejo-Ruiz V, Muñoz-Guarneros M, Méndez-Martínez S, Soto-Santillán P, Pezzat-Said E, Reyes-Leyva J, López-Colombo A, Ruiz-Argüelles A, Cervera R. Lack of association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015; 24 (6): 606-12.
747. Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Hernández-Reyes J, Vargas-Espinosa J, García-Chavez J, Rosales-Padrón J, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ. Primary Thrombophilia in México X: a prospective study of the treatment of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21 (1): 91-5.
748. Labastida Mercado N, Galindo Becerra S, Gonzalez Ramirez M, Miravete Lagunes K, Gomez de Leon A, Ponce de Leon S, Tenorio Rojo A, Martagon Herrera N, Hernandez Reyes J, Garcia Villaseñor A, Burguette Hernandez E, Ruiz Delgado GJ, Gomez Almaguer D, Ruiz Argüelles GJ. Health related quality of life in survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation employing the Mexican reduced intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: s171-s184.
749. Ruiz-Argüelles GJ, Reyes-Pérez EN, González-Cortés A. Enfermedad relacionada con IgG4; reporte de dos casos. *Rev Hematol Méx* 2015; 16 (Suppl. 1): S75.
750. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Vallejo-Villalobos MF, Galindo-Becerra S. El carfilzomib a dosis bajas indujo una importante reducción de los síntomas y desaparición de la paraproteína en una paciente con mieloma múltiple multitratada y resistente a lenalidomida-bortezomib-dexametasona. *Rev Hematol Méx* 2015; 16 (Suppl. 1): S108.
751. Ruiz-Argüelles GJ, Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra S, Garcés-Eisele J, Colunga-Pedraza P, Guzmán-Olvera V, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ. El perfil de las mutaciones de los genes de JAK2, MPL y CALR en pacientes mexicanos con neoplasias mieloproliferativas cromosoma Filadelfia negativas. *Rev Hematol Méx* 2015; 16 (Suppl. 1): S150-151.
752. Ruiz-Argüelles GJ, Galindo-Becerra S, Labastida-Mercado N, Rosales-Padrón J, García-Chávez J, Soto-Vega E, Rivasdeneyra-Espinoza L, Fernández-Lara D, Domínguez-Cid M, Anthon-Méndez J, Arizpe-Bravo D, Ruiz-Delgado GJ. La evolución de los pacientes trasplantados con células madre hematopoyéticas, quienes requirieron estancia en una unidad de Cuidados Intensivos: Experiencia de una sola institución. *Rev. Hematol Méx* 2015; 16 (Suppl. 1): S152.
753. Ruiz-Argüelles GJ, Karduss-Urueta AJ, Pérez R, Ruiz-Delgado GJ, Cardona MA, Labastida-Mercado N, Gómez LR, Galindo-Becerra S, Reyes P, Jiménez AJ. Trasplante de células hematopoyéticas autólogas sin criopreservar en Latinoamérica: experiencia multicéntrica en 268 pacientes con mieloma múltiple o linfoma. Un estudio del grupo latinoamericano de trasplantes de médula ósea (LABMT). *Rev Hematol Méx* 2015; 16 (Suppl. 1): S152-153.
754. Ruiz-Argüelles GJ, González-Llano O, Marcos-Ramírez ER, Ramírez-Cázares AC, González-López EE, Ruiz-Delgado GJ, Galindo-Becerra S, Gómez-Almaguer D. Uso de ciclofosfamida postrasplante haploidéntico en patología hematológica pediátrica. *Rev. Hematol Méx* 2015; 16 (Suppl. 1): S154.
755. Ruiz-Argüelles GJ, Schcolnik-Cabrera A, Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra S, Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas M, Ruiz-Delgado GJ. Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas con esquema de acondicionamiento de intensidad reducida para pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en la era del eculizumab: la experiencia mexicana. *Rev Hematol Méx* 2015; 16 (Suppl. 1): S155-156.

756. Ruiz-Argüelles GJ, Labastida-Mercado N, De Souza-Carmino A, Pasquini R, Bouzas LF, Seber A, Galindo-Becerra LS, Gómez-Almaguer D, Jaime-Fagundo J, Gabus R, Nese M, Dufort G, Karduss-Urueta AJ, Abello-Polo V, Jaimovich G. Las publicaciones de autores latinoamericanos sobre trasplante de médula ósea. Un estudio del grupo latinoamericano de trasplantes de médula ósea (LABMT). *Rev. Hematol Méx* 2015; 16 (Supl. 1): S156.
757. Ruiz-Argüelles GJ, Vázquez-Mellado AL, Gómez-Almaguer D, Navarro-Cabrera JR, Abello-Polo V, Vela-Ojeda J, Karduss-Aurueta A, Bustinza-Álvarez A, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, Pedraza-Meza E, Rosales-Oliveros C, Becerra-Galindo S, Labastida-Mercado N, Herrera-Rojas MA, Gamboa-Alonso MM, Hernández-Maldonado E, Paz-Infanzón M, Rodríguez-González G, García-Ruiz MA. La globulina antitumoral debe ser parte del régimen de acondicionamiento en el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de sangre periférica en anemia aplásica severa. La experiencia multicéntrica de Latinoamérica. *Rev. Hematol Méx* 2015; 16 (Supl. 1): S156.
758. González-Ramírez MP, Miravete-Lagunes K, Gómez-de-León A, Ponce-de León S, Tenorio-Rojo AP, Martagón-Herrera NA, Hernández-Reyes JA, García-Villaseñor A, Burguette E, Vallejo Villalobos F, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Health-Related Quality of Life in Survivors of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Employing the Mexican Reduced-Intensity Conditioning. *Rev Inves Clin* 2015; 67: 109-16.
759. Ruiz Argüelles GJ, Ruiz Delgado GJ, González Llano O, Gómez Almaguer D. Haploidentical Bone Marrow Transplantation in 2015 and Beyond. *Current Oncology Reports* 2015; 17: 57.
760. Sanz MA, Montesinos P, Kim HT, Ruiz Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte MR, Martínez L, Jacomo RH, Gutierrez Aguirre H, Melo RA, Bittencourt R, Pasquín R, Pagnano K, Fagundes EM, Vellenga E, Holowiecka A, Gonzalez Huerta AJ, Fernandez P, De la Serna J, Brunet S, De lisa E, Gonzalez-Campos J, Rivera JM, Krsnick I, Ganser A, Berliner N, Ribeiro RC, Lo-coco F, Löwenberg B, Rego EM. IC-APL and PETHEMA and HOVON Groups. All-trans retinoic acid with daunorubicin or idarubicin for risk, adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: a matched-pair analysis of the PETHEMA LPA LPA-2005 AND IC-APL studies. *Ann Hematol* 2015; 94: 1347-56.
761. Ruiz Delgado GJ, Leon Peña A, Medina Ceballos E, Vargas Espinosa J, Leon Gonzalez M, Ruiz Argüelles GJ. Double transplant in a patient with multiple myeloma: *Rev Hematol Mex* 2015; 16: 334-8.
762. Ruiz-Argüelles GJ, Abello-Polo, Arrais-Rodriguez C, Bouzas LF, de Souza C, Dufort G, Gabus R, Galindo-Becerra LS, Gomez-Almaguer D, Hammerschlag N, Jaime-Facundo JC, Jaimovich G, Karduss-Urueta AJ, Labastida Mercado N, Nese M, Pasquini R, Seber A. Publications of bone marrow transplants in Latin America. A report of the Latin America Group of Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1130-1131.
763. Miranda Hernández MP, López Morales CA, Piña Lara N, Perdomo Abúndez FC, Pérez NO, Revilla Beltrí J, Molina Pérez A, Estrada Marín L, Flores Ortiz LF, Ruiz Argüelles A, Medina Rivero E. Pharmacokinetic Comparability of a Biosimilar Trastuzumab Anticipated from its Physicochemical and Biological Characterization. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 874916.
764. León González M, León Peña AA, Vallejo Villalobos MF, Ruiz Argüelles A, Ruiz Argüelles GJ. Comparación de dos presentaciones de filgrastim en México empleadas para movilizar células hematopoyéticas totipotenciales de la médula ósea a la sangre periférica: Estudio prospectivo en una sola Institución. *Rev. Hematol Méx* 2015; 16: 224.
765. León Peña AA, León González MG, Galindo Becerra LS, Labastida Mercado N, Rosales Padrón J, García Chavez J, Soto Vega E, Rivadeneyra Espinoza L, Fernández Lara D, Domínguez Cid M, Anton Méndez J, Arizpe Barvo D, Ruiz Delgado GJ, Ruiz Argüelles GJ. La evolución de los pacientes trasplantados con células madre hematopoyéticas quienes recibieron estancia en una unidad de cuidados intensivos: experiencia de una sola Institución. *Rev Hematol Méx* 2015; 16: 229.
766. León Peña AA, León González MG, Ruiz Argüelles GJ, Abello Polo V, Arrias Rodríguez C, Bouzas LF, de Souza Carmino A, Dufort G, Gabus R, Galindo Becerra LS, Gómez Almaguer D, Hamerschalk N, Jaime Facundo JC, Jaimovich G, Karduss Urueta AJ, Labastida Mercado N, Nese M, Pasquín R, Seber A. Las publicaciones de los autores latinoamericanos sobre trasplante de médula ósea. Un estudio del Grupo Latinoamericano de Trasplantes de Médula Ósea. *Rev Hematol Méx* 2015; 16: 230.
767. León González MG, León Peña AA, Scholnick Cabrera A, Labastida Mercado N, Galindo Becerra LS, Gómez Almaguer D, Herrera Rojas MA, Carballo Mendoza A, Ruiz Delgado GJ, Ruiz Argüelles GJ. Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas con esquema de acondicionamiento de intensidad reducida para pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en la era del ecilizumab: La experiencia mexicana. *Rev. Hematol Méx* 2015; 16: 233.
768. González Llano O, González López EE, Ramírez-Cázares AC, Marcos Ramírez ER, Ruiz Argüelles GJ, Gómez Almaguer D. Trasplante de células hematopoyéticas de sangre periférica haploidentico ambulatorio con ciclofosfamida postrasplante en niños y adolescentes. *Rev. Hematol Méx* 2015; 16: 234.
769. Ruiz Argüelles GJ, León Peña AA, León González M, Vargas Espinosa J, Medina Ceballos E, Ruiz Argüelles A, Ruiz Delgado GJ, Ruiz Reyes G, Priesca Marín M, Ruiz Delgado GJ. Trasplante hemapoyético extrahospitalario en pacientes con esclerosis múltiple usando células madre antológicas de sangre periférica no congeladas: Un estudio de factibilidad. *Rev. Hematol Méx* 2015; 16: 234.
770. Martínez Rolon J, Baldomero H, Jaimovich G, Rivas M, Bouzas LF, Sales Bonfin CA, Palma J, Karduss Urueta A, Ubidia D, Bujan Boza W, González Ramella O, Ruiz Argüelles GJ, Gómez Almaguer D, Carrasco A, Galeano S, Borelli WG,

- Hernández Giménez M, Pasquini MC, Koderá Y. Niederwieser D, Seber A. *Blood* 2015; 126: 4492.
771. Ruiz Delgado GJ, León Peña AA, Medina Ceballos E, Vargas Espinosa J, León González M. Ruiz Argüelles GJ. Double trasplant in a patient with multiple myeloma: Bone marrow and kidney. *Rev Hematol Mex* 2015; 16: 333-337.
772. González Llano O, González López EE, Ramírez Cazares AC, Marcos Ramírez ER, Ruiz Argüelles GJ, Gómez Almaguer D. Haploidentical peripheral blood stem-cell trasplantation with posttransplant cyclophosphamide in children and adolescents with hematological Malignancies *Pediatr. Blood Cancer* 2016; 63: 2033-7.
773. Ruiz Argüelles G.J. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las leucemias agudas y crónicas en México. *Salud Pública de México.* 2016; 58: 291-5.
774. Ruiz Argüelles GJ. Stem cell transplantation procedures are becoming affordable for individuals living in developing (middle income) countries. *Acta Haematol* 2016; 135: 79-80.
775. Ruiz Argüelles GJ. Editorial Comment: The Changing pattern of the admission to the intensive care unit of allografted patients. *Acta Haematol* 2016; 135:70-71.
776. Ruiz Argüelles GJ. A new breed in the teaching of medicine: Paid lecturers, trainers or speakers? *Acta Haematologica* 2016; 135: 191-192.
777. García Carrasco M, Mendoza Pinto C, Ayón Aguilar J, Soto Santillán P, Rodríguez Gallegos A, Escamilla Márquez MA, Méndez Martínez S. Serum levels of vitamin D in systemic lupus erythematosus patients (SLE) and their relationship with disease activity: longitudinal study. *Gac Med Méx* 2016; 152 (suppl 2): 32-37.
778. León González M, León Peña AA, Vallejo Villalobos MF, Núñez Cortés AK, Ruiz Argüelles A, Ruiz Argüelles GJ. Mexican Biosimilar Filgrastim for Autologous Hematopoietic Stem Cell Mobilization and Transplantation. *Rev Invest Clin* 2016; 68: 181-3.
779. Jimenez Brito G, Garza de la Peña E, Perez Romano B, Ruiz Argüelles A. Serum Antibodies to Melanocytes in Patients With Vitiligo Are Predictors of Disease Progresion *Skin med.* 2016; 14: 1721.
780. Ruiz Argüelles GJ, León Peña AA, León González M, Vargas-Espinosa J, Medina Ceballos E, Ruiz Argüelles A, Ruiz Delgado MA, Ruiz Delgado RR, Ruiz Reyes G, Priesca-Marín M, Ruiz Delgado GJ. Outpatient hematopoietic grafting in patients with multiple sclerosis employing autologous non-cryopreserved peripheral blood stem cells: A feasibility study. *Br J Haematol* 2016; 173 (suppl.1): 17.
781. Vallejo-Villalobos MF, León Peña A, Valdés Tapia P, Garcés Eisele J, Ruiz Argüelles A, Ruiz Argüelles GJ. Primary thrombophilia in México XI. The activated protein C resistance phenotype is multifactorial. *Br J Haematol* 2016; 173 (suppl.1): 46.
782. Hungria VM, Maiolino A, Martinez G, Souza CA, Bittencourt R, Peters L, Colleoni G, Oliveira LCO, Crusoe E, Coelho EODM, Pasquini R, Magalhaes SMM, Nunes R, Pinto Neto JV, Faria RMO, Souza M, Hammerschlack N, Fantl D, Navarro R, Gómez Almaguer D, Conte G, Durie BG. Estudio observacional de Mieloma Multiple en Latinoamérica. *Rev hematol Mex* 2016; 17(suppl.1): S183.
783. Rolon JM, Baldomero H, Jaimovich G, Rivas M, Bouzas LF, Sales Bonfim CM, Palma J, Karduss Ureta A, Ubidia D, Bojan Bouza W, Gonzalez Ramella O, Ruiz Argüelles GJ, Gomez Almaguer D, Espino GA, Fanilla E, Gonzalez D, Carrasco A, Galeano S, Borelli WG, Hernandez Gimenez M, Pasquini MC, Koderá Y, Niederwieser D, Seber A. Hematopoietic stem cell transplant activity in Latin America: predominant increase in autologous and modest increase in allogeneic HTC with high use of unrelated cord blood grafts. *Br J Haematol* 2016; 173 (suppl.1): 163.
784. Vallejo Villalobos MF, Ruiz Argüelles GJ, León Peña AA, Valdés Tapia P, Garcés Eisele J, Ruiz Argüelles A. Trombofilia primaria en México XI: El fenotipo de la resistencia a la proteína C activada multifactorial. *Rev Hematol Mex* 2016; 17 (suppl.1): S118.
785. Ruiz Argüelles GJ, Rolon JM, Baldomero H, Jaimovich G, Rivas M, Bouzas LF, Sales Bonfim CM, et al. Trasplantes hematopoyéticos en Latinoamérica: Aumento predominante en trasplantes autólogos y aumento modesto en trasplantes alogénicos, con uso frecuente de células placentarias *Rev. Hematol Mex* 2016; 17 (suppl.1): S178.
786. Ruiz Argüelles GJ, León Peña AA, León González M, Vargas Espinosa J, Medina Ceballos E, Ruiz Argüelles A, Ruiz Delgado MA, Ruiz Delgado RR, Ruiz Reyes G, Priesca Marín M, Ruiz Delgado GJ. Trasplante extrahospitalario de células madre hematopoyéticas autólogas en pacientes con esclerosis multiple usando células de sangre periféricas no congeladas: un estudio prospectivo de factibilidad. *Rev Hematol Mex* 2016; 17(suppl.1): S181.
787. Ruiz Argüelles GJ, León Peña AA, Vallejo Villalobos MF, Ruiz Argüelles A. Comparación de dos presentaciones de filgrastim en México empleadas para incrementar la granulopoyesis y para movilizar células hematopoyéticas totipotenciales de la médula ósea a la sangre periférica. *Rev Hematol Mex* 2016; 17 (suppl.1): S182.
788. Ruiz Argüelles GJ, González Llano O, González López EE, Ramírez Cazares AC, Marcos Ramírez ER, Gómez Almaguer D. Trasplante ambulatorio de células hematopoyéticas haploidenticas obtenida de sangre periférica empleando ciclofosfamida post-trasplante en niños y adolescentes. *Rev Hematol Mex* 2016; 17 (suppl.1): S182.
789. Ruiz Argüelles GJ, Hungria VM, Maiolino A, Martínez G, Souza CA, Bittencourt R, Peters L, Colleoni G, Oliveira LCO, Crusoe E, Coelho EODM, Pasquini R, Magalhaes SMM, Nunes R, Pinto Neto JV, Faria RMO, Souza M, Hammerschlack N, Fantl D, Navarro R, Gómez Almaguer D, Conte G, Durie BG. Estudio observacional de Mieloma Multiple en Latinoamérica. *Rev hematol Mex* 2016; 17(suppl.1): S183.
790. Ruiz Argüelles GJ, Ruiz Delgado GJ. Autotrasplante en enfermedades autoinmunitarias. *Rev Hematol Mex* 2016; 17 (suppl.1): S37.

791. Ruiz Delgado GJ, León Peña AA, Medina Ceballos E, Vargas Espinosa J, León González M, Ruiz Argüelles GJ. Doble trasplante renal y de médula ósea en una paciente con mieloma múltiple de cadenas ligeras. *Rev Hematol Mex* 2016; 17 (suppl.1): S69.
792. Ruiz Delgado GJ, Cantero Fortiz Y, León Peña AA, León González M, Nuñez Cortés AK, Ruiz Argüelles GJ. IKAROS Gene Deleted B-CELL Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Mestizos: Observations in seven patients and a short review of the literature. *Rev Invest Clin* 2016; 68: 201-4.
793. Ruiz Argüelles GJ, Steensma DP. Staunching the rising costs of haematological health care. *Lancet Haematol* 2016; 3: 455.
794. Barr RD, Gomez-Almaguer D, Jaime-Perez JC, Ruiz-Argüelles GJ. Importance of Nutrition in the Treatment of Leukemia in Children and Adolescents. *Arch Med Res.* 2016; 47: 585-592.
795. Cuervo Sierra J, Jaime Pérez JC, Martínez Hernández RA, García Sepúlveda RD, Sánchez Cárdenas M, Gómez Almaguer D, Ortiz López R, Villarreal Villarreal CD, Ruiz Argüelles GJ, Ruiz Delgado G, Lutz Presno J, Garcés Eisele J, Ignacio Ibarra G, Muciño Hernández G, Arana Trejo RM, Jiménez Mejía AM, Vásquez Palacio G. Prevalence and Clinical Significance of FLT3 Mutation Status in Acute Myeloid Leukemia Patients: A Multicenter Study. *Arch Med Res* 2016; 47: 172-9.
796. Gómez Almaguer D, Cantú Rodríguez OG, Gutiérrez Aguirre CH, Ruiz Argüelles GJ. The treatment of CML at an environment with limited resources. *Hematology* 2016; 24: 1-7.
797. Ruiz Delgado GJ, León Peña AA, Gómez de León A, Ruiz Argüelles GJ. Clearance of donor cell leukemia by means of graft versus leukemia effect: A case report. *Hematology*. 2016; 21: 470-3.
798. Hernández-Blas AI, Rodríguez-Morales U, Vallejo-Villalobos MF, Zepeda-Camacho L, Cano-Jiménez O, Ruiz-Argüelles GJ. Utilidad de la determinación de anticuerpos antiplaquetarios en el diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria primaria. *Rev Hematol Mex* 2016; 17: 169-174.
799. Cesarman Maus G, Ruiz Argüelles GJ. News in the Indications of Direct Oral Anticoagulants According to the American College of Chest Physicians 2016 guidelines. *Curr Drug Metab* 2017; 18: 651-656.
800. Jaimovich G, Rolon JM, Baldomero H, Rivas M, Hanesman I, Bouzas L, et al. Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 798.
801. Ruiz Argüelles GJ, León Peña AA, León González M, Nuñez Cortés AK, Olivares Gazca JC, Murrieta Álvarez I, Vargas Espinoza J, Medina Ceballos E, Cantero Fortiz Y, Ruiz Argüelles A, Ruiz Delgado MA, Ruiz Delgado RJ, Ruiz Reyes G, Priesca Marín M, Torres Priego MS, Blumenkron Marroquin D, Ruiz Delgado GJ. A Feasibility Study of the Full Outpatient Conduction of Hematopoietic Transplants in Persons with Multiple Sclerosis Employing Autologous non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells. *Acta Haematol* 2017; 137: 214-219.
802. Weisdorf D, Ruiz Argüelles GJ, Srivastava A, Gomez Almaguer D, Szer J. Economic Challenges in Hematopoietic Cell Transplantation: How Will New and Established Programs Face the Growing Costs? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23:1815-1816.
803. Gómez de León A, Gómez Almaguer D, Ruiz Delgado GJ, Ruiz Argüelles GJ. Insights into the management of chronic myeloid leukemia in resource-poor settings: a Mexican perspective. *Expert Rev Hematol* 2017; 10: 809-819.
804. Moncada B, Ruiz Argüelles G, Johnson Ponce O. Thrombophilia in Mexico. *Gac Med Mex* 2017; 153: 496-502.
805. Vallejo Villalobos MF, León Peña A, León González M, Nuñez Cortés AK, Olivares Gazca JC, Valdés Tapia P, Garcés Eisele J, Ruiz Argüelles A, Ruiz Argüelles GJ. Primary Thrombophilia in Mexico XI: Activated Protein C Resistance Phenotypes are Multifactorial. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2017; 33: 375-379.
806. García Carrasco M, Mendoza Pinto C, Macías Díaz S, Etchegaray Morales I, Méndez Martínez S, Soto Santillán P, Pérez Romano B, Jiménez Herrera EA, Guzmán Ruiz O, Ruiz Argüelles A. Clinical relevance of P-Glycoprotein activity on peripheral blood mononuclear cells and polymorphonuclear neutrophils to methotrexate in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 2267-2272.
807. García Carrasco M, Jiménez Herrera EA, Gálvez Romero JL, de Lara LV, Mendoza Pinto C, Etchegaray Morales I, Mungía Realpozo P, Ruiz Argüelles A, Jose R, Vera Recabarren M, Cervera R. Vitamin D and Sjögren syndrome. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 587-593.
808. Olivares Gazca JC, Nuñez Cortés AK, Méndez Huerta MA, Cantero Fortiz Y, Orea Martínez JG, Ruiz Argüelles GJ. More on the thrombocytopenia of the non alcoholic fatty liver disease. *Hematology* 2017; 22: 316-319.
809. García Carrasco M, Mendoza Pinto C, Etchegaray Morales I, Soto Santillán P, Jiménez Herrera EA, Robles Sánchez V, Rodríguez Gallegos A, Ramos Varela A, Muñoz Guarneros M, Ruiz Argüelles A. Vitamin D insufficiency and deficiency in Mexican patients with systemic lupus erythematosus: Prevalence and relationship with disease activity. *Reumatol Clin* 2017; 13: 97-101.
810. Reyes Nuñez V, Galo Hooker E, Pérez Romano B, Duque RE, Ruiz Argüelles A, Garcés Eisele J. Simultaneous use of multiplex ligation-dependent probe amplification assay and flow cytometric DNA ploidy analysis in patients with acute leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2017; 17: 46-51.
811. Gómez Almaguer D, Marcos Ramírez ER, Montaña Figueroa EH, Ruiz Argüelles GJ, Best Aguilera CR, López Sánchez MD, Barrera Cháirez E, López Arroyo JL, Ramos Peñafiel CO, León Peña A, González López EE, Rivas García PE, Téllez Hinojosa CA, Gómez de León A, Jaime Pérez JC. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: The Mexican Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17: 46-51.

812. Ruiz Delgado GJ, Cantero Fortiz Y, Méndez Huerta MA, León González M, Núñez Cortés AK, León Peña AA, Olivares Gazca JC, Ruiz Argüelles GJ. Primary thrombophilia in Mexico XII: miscarriages are more frequent in people with sticky platelet syndrome. *Turk J Haematol* 2017; 34: 239-243.
813. Ruiz Argüelles GJ. Médico de médicos y médico de profesores. *Rev Hematol Mex* 2017; 18: 41-42.
814. Ruiz Argüelles GJ. Más sobre el efecto Mateo en la hematología mexicana. *Rev Hematol Mex* 2017; 18: 43-45.
815. Ruiz Argüelles GJ. Una renovada etapa de la Revista de Hematología de México. *Rev. Hematol Mex* 2017; 18: 103-104.
816. Gómez Almaguer D, Vázquez Mellado A, Navarro Cabrera JR, Abello Polo V, Milovic V, García J, et al. The Latin American experience of allografting patients with severe aplastic anaemia: real-world data on the impact of stem cell source and ATG administration in HLA-identical sibling transplants. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 41-46.
817. Jaimovich G, Martínez Rolon J, Baldomero H, Rivas M, Hanesman I, Bouzas L, Bonfim C, Palma J, Kardus Urueta A, Ubidia D, Bujan Boza W, González Ramella O, Ruiz Argüelles GJ, Gómez Almaguer D, Espino G, Faniella E, González D, Carrasco A, Galeano S, Borelli G, Hernández Giménez M, Pasquini M, Koderá Y, Gratwohl A, Gratwohl M, Nuñez J, Szer J, Gale RP, Niederwieser D, Seber A. Latin America: The next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 671-677.
818. Jakes Ocampo J, Paulin Vera CM, Rivadeneyra Espinoza L, Gómez Martín D, Carrillo Maravilla E, Lima G, Vargas Rojas MI, Pérez Romano B, Calva Cevenini G, García Carrasco M, Ruiz Argüelles A, Llorente L. Genes del receptor variable beta de células T en células circulantes de pacientes con lupus eritematoso generalizado y sus familiares sanos. *Gac Med Mex* 2018; 154: 74-79.
819. Ruiz-Argüelles GJ, Olivares-Gazca JC, Murrieta-Álvarez I, Blumenkron-Marroquini D, González López E, León-Peña A, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-de-León A, Gómez-Almaguer D. Modifications to the "Classical" Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis: A Less Toxic Approach is Feasible and Improves the Neurological Condition. A Mexican Perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018; 24: S125-S126.
820. Torres-García BL, Castro- Pastrana LI, Rodríguez-Rodríguez S, Estrada-Marín L, Cedillo-Carvalho B, Guzmán García O, Ruiz-Argüelles A. Gini Index-Based Maximum Concentration and Area Under the Curve Split Points for Analysing Adverse Event Occurrence in Bioequivalence Studies. *Pharmaceutical Medicine* 2018; 32: 51-66.
821. Reyes-Núñez V, Galo-Hooker E, Pérez Romano B, Duque RE, Ruiz-Argüelles A, Garcés-Eisele J. Simultaneous use of multiplex ligation-dependent probe amplification assay and flow cytometric DNA ploidy analysis in patients with acute leukemia. *Cytometry Part B- Clinical Cytometry* 2018; 94: 172-181.
822. Soda A, Campillo C, Arrieta O, Burgos R, Celis MÁ, Llata M, Domínguez J, Halabe J, Islas S, Jasso L, Lifshitz A, Moreno M, Plancarte R, Reyes A, Ruiz-Argüelles GJ, Verástegui E, Sotelo J. Recomendaciones a los cuerpos directivos de las agrupaciones médicas en su relación con la industria. *Gac Med Mex* 2018; 154: 622-623.
823. Bugarín-Estrada E, Gómez-de León A, López-García YK, Díaz-Chuc EA, Priesca-Marín JM, Ruiz-Argüelles GJ, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D. Clinical presentation in thrombotic thrombocytopenic purpura: Real-world data from two Mexican institutions. *J Clin Apher* 2018; 33: 645-653.
824. Pessoa de Magalhães Filho RJ, Crusoe E, Riva E, Bujan W, Conte G, Navarro Cabrera JR, García DK, Vega GQ, Macias J, Oliveros Alvear JW, Royg M, Neves LA, Lopez Dopico JL, Espino G, Ortiz DR, Socarra Z, Fantl D, Ruiz-Argüelles GJ, Maiolino A, Hungria VTM, Harousseau JL, Durie B. Analysis of Availability and Access of Anti-myeloma Drugs and Impact on the Management of Multiple Myeloma in Latin American Countries. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 29: S2152-2650.
825. Ruiz-Argüelles GJ, Gale RP. Autotransplantations Without Cryopreservation. *J. Glob Oncol* 2018; 1.
826. Colunga-Pedraza PR, Gomez-Cruz GB, Colunga-Pedraza JE, Ruiz-Argüelles GJ. Geographic Hematology: Some Observations in Mexico. *Acta Haematol* 2018; 140: 114-120.
827. Ruiz-Argüelles A, Méndez-Huerta MA, Lozano CD, Ruiz-Argüelles GJ. Metabolomic profile of insulin resistance in patients with multiple sclerosis is associated to the severity of the disease. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 25: 316-321.
828. Gale RP, Ruiz-Argüelles GJ. The big freeze may be over: a contracting universe for cryopreservation? *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53: 947-948.
829. Ruiz-Argüelles GJ Whither. Bone Marrow Transplantation in Multiple Myeloma? *Acta Haematol* 2018; 139: 131.
830. Ruiz-Argüelles, G. (2018). Factors Involved in the Selection of Treatment in Patients with Hematological Malignancies. *Acta Haematologica* 2018; 141: 54.
831. Kardduss-Urueta A, Gale RP, Gutiérrez-Aguirre CH, Herrera-Rojas MA, Murrieta-Álvarez I, Pérez-Fontalvo R, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Rojas G, Jaimovich G, Feldman L, Labastida-Mercado N, Endara A, Castro M, Galindo-Becerra S, Cardona-Molina MA, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Freezing The graft is not necessary for autotransplants for plasma cell myeloma and lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53: 457-460.
832. Torres-García BL, Castro Pastrana LI, Rodríguez Rodríguez S, Estrada Marín L, Cedillo Carvalho B, Guzmán García O, Ruiz-Argüelles A. Gini Index-Based Maximum Concentration and Area Under the Curve Split Pointst for Analysing Adverse Event Occurrence in Bioequivalence Studies. *Pharm Med* 2018; 32: 51-66.
833. Ruiz Argüelles G.J. Ruiz Argüelles A. Garcés-Eisele S.J. Reyes Nuñez V. Vallejo Villalobos MF, Gomez Cruz G.B. A unique case of donor cell myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 2019; 60: 1839-1841.

834. Ruiz Argüelles GJ, Ruiz Argüelles A, Gómez-Cruz GB, Olivares Gazca JM, Olivares-Gazca JC, Leon-Peña A, Vallejo-Villalobos MF, Ruiz-Delgado GJ. Inefficacy of Rituximab post-Autologous Hemotopoietic stem cell transplant to prevent relapses in persons with Multiple Sclerosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25 (471): S319.
835. Gómez-Cruz GB, Gale RP, Olivares Gazca JC, León Peña A, et al. Outpatient Autotransplants for persons with Multiple Sclerosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25 (472): S319.
836. Vania TM, Hungria JL, Angelo M, Gómez Almaguer D, Ruiz Argüelles GJ. Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries. *Ann Hematol* 2019; 98: 941-949.
837. Arriaga-Pizano L, Ramírez Ramírez D, Prieto Chávez J, Pelayo R, Ruiz Argüelles A. Reporte de la Primera Reunión Nacional de Consenso para la Inmunofenotificación de Leucemias Agudas. *Gac Med Mex* 2019;155: 20-29.
838. Ruiz-Argüelles A, Gastélum-Cano JM, Méndez-Huerta MA, Rodríguez-Gallegos AB, Ruiz-Argüelles GJ. Glomerular Filtration Rate in Patients with Multiple Sclerosis Undergoing Stem Cell Transplantation and Treated with Cyclophosphamide. *Lab Med* 2019; 50: 42-46.
839. Pessoa de Magalhães Filho RJ, Crusoe E, Riva E, Bujan W, Conte G, Navarro Cabrera JR, et al. Analysis of Availability and Access of Anti-myeloma Drugs and Impact on the Management of Multiple Myeloma in Latin American Countries. *Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19: e43-e50.
840. Ruiz-Argüelles GJ. Factors Involved in the Selection of Treatment in Patients with Hematological Malignancies. *Acta Haematol* 2019; 141: 54.
841. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Garcés-Eisele SJ, Reyes-Núñez V, Vallejo-Villalobos MF, Gómez-Cruz GB. A unique case of donor cell myeloma. *Leuk & Lymphoma* 2019; 60: 1839-1841.
842. Hungria VTM, Lee JH, Maiolino A, De Queiroz Crusoe E, Martinez G, Bittencourt R, Duarte GO, Fantl DB, Navarro JR, Conte G, Gomez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Kim K, Shimizu K, Chen W, Huang SY, Chng WJ, Chim CS, Nawarawong W, Durie B. Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries. *Ann Hematol* 2019; 98: 941-949.
843. Azamar-Solís B, Cantero-Fortiz Y, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca JM, Gómez-Cruz GB, Murrieta-Álvarez I, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Primary Thrombophilia in Mexico XIII: Localization of the Thrombotic Events in Mexican Mestizos With the Sticky Platelet Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25: 1-4.
844. Gale RP, Gómez-Cruz GB, Olivares-Gazca JC, León-Peña AA, Gómez-Almaguer D, Gómez-de-León A, González-López EE, Ruiz-Argüelles A, Soto-Vega E, Muñoz-Pérez MJ, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Determine safety of outpatient chemotherapy and autotransplants using refrigerated, non-frozen grafts in persons with multiple sclerosis. *Clin Transplant* 2019; 33: e13567.
845. Vallejo-Villalobos MF, Gomez-Cruz GB, Cantero-Fortiz Y, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, Murrieta-Alvarez I, Reyes-Núñez V, Ruiz-Argüelles GJ. Primary Thrombophilia XIV: Worldwide Identification of Sticky Platelet Syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45: 423-428.
846. Lifshitz A, Arrieta O, Campillo C, Burgos R, Celis MÁ, Llata M, Domínguez J, Halabe J, Islas S, Jasso L, Moreno M, Plancarte R, Reyes-Sánchez A, Ruiz-Argüelles G, Soda A, Verástegui E, Sotelo J. Libertad de prescripción médica. *Gac Med Mex* 2019; 155: 202-203.
847. Celis MÁ, Sotelo J, Halabe J, Arrieta O, Burgos R, Campillo C, Llata M, Domínguez J, Islas S, Jasso-Gutiérrez L, Lifshitz A, Moreno M, Plancarte-Sánchez R, Reyes A, Ruiz-Argüelles G, Soda A, Verástegui E. Respuesta a la carta al editor respecto al artículo "El consentimiento informado: recomendaciones para su documentación". *Gac Med Mex* 2019; 155: 218.
848. Motolinia-Muñoz Y, Ruiz-Argüelles GJ. Sensibilidad y especificidad de la cuantificación de α -1-glicoproteína ácida en la predicción de sepsis. *Hematol Méx* 2019; 20: 11-17.
849. Ruiz-Argüelles GJ. Comment on: Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Semin Thromb Hemost* 2019.
850. Arrieta O, Campillo C, Burgos R, Celis MÁ, Llata M, Domínguez J, Halabe J, Islas S, Jasso L, Lifshitz A, Moreno M, Plancarte R, Reyes-Sánchez A, Ruiz-Argüelles GJ, Soda A, Verástegui E, Sotelo J. Importancia de la investigación clínica independiente en la medicina: dificultades y recomendaciones. *Gac Med Mex* 2019; 155: 319-321.
851. Stanciakova L, Kubisz P, Staško J, Ruiz-Argüelles GJ. The report on the Conference on Hemostasis and Thrombosis in Slovakia. *Hematol Méx* 2019; 20: 60-62.
852. Ruiz-Argüelles GJ, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, Leon-Peña AA, Murrieta-Alvarez I, Cantero-Fortiz Y, et al. Self-reported changes in the expanded disability status scale score in patients with multiple sclerosis after autologous stem cell transplants: real-world data from a single center. *Clin Exp Immunol* 2019; 98: 351-358.
853. Munguía-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Sierra Benito C, Escarcega RO, García-Carrasco M, Méndez-Martínez S, Etchegaray Morales I, Galvez Romero JL, Ruiz-Argüelles A, Cervera R. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 102371.
854. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Cabrera-Jiménez M, Munguía-Realpozo P, Méndez-Martínez S, Etchegaray-Morales I, Berra-Romani R, Zamora-Ginez I, López-Colombo A, Monroy-Azuara MG, Ruiz-Argüelles A. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus women. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 2067-2072.
855. Celis MÁ, Halabe J, Arrieta O, Burgos R, Campillo C, De la Llata M, Domínguez J, Islas S, Jasso L, Lifshitz A, Moreno M, Plancarte R, Reyes-Sánchez A, Ruiz-Argüelles GJ, Soda A, Verástegui E, Sotelo J. Conflictos de intereses en

- medicina. Recomendaciones del CETREMI. *Gac Med Mex* 2019; 155: 563-564.
856. Celis M, Halabe J, Arrieta O, Burgos R, Campillo C, De la Llata M, Domínguez J, Islas S, Jasso-Gutiérrez L, Lifshitz A, Moreno M, Plancarte-Sánchez R, Reyes-Sánchez A, Ruiz-Argüelles GJ, Soda A, Verástegui E, Sotelo J. Informed consent: recommendations for its documentation. *Gac Med Mex* 2019; 154: 615-616.
857. Gómez-Cruz GB, Olivares-Gazca M, Murrieta-Álvarez I, Olivares-Gazca JC y col. A propósito del trasplante de células hematopoyéticas número 1000 efectuado en la Clínica Ruiz en Puebla, México. *Rev Hematol Méx* 2019; 20: 150-183.
858. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Algunas reflexiones sobre el síndrome de plaquetas pegajosas. *Rev Hematol Méx* 2019; 20: 243-246.
859. Ruiz-Argüelles GJ. Two observations of the hematology of women. *Medicina Universitaria* 2019; 21: 1-2.
860. Ruiz-Argüelles GJ. Comment on: Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Sem Thromb Hemost* 2019; 45: 554.
861. Olivares Gazca JC, Murrieta Álvarez I, Olivares Gazca JM, García Navarrete YI, Cantero Fortiz Y, León Peña AA, Ruiz Delgado GJ, Ruiz Argüelles GJ. Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 5708.
862. García-Navarrete Y, Vallejo-Villalobos M, Olivares-Gazca J, Cantero-Fortiz Y, León-Peña A, Olivares-Gazca J, Murrieta-Álvarez I, Ruiz-Delgado G, Ruiz-Argüelles G. Primary thrombophilia XV: antithrombotic treatment of sticky platelet syndrome worldwide. *Ann Blood* 2019; 4: 15.
863. Ruiz-Argüelles G, Olivares-Gazca J, Olivares-Gazca M, León-Peña A, Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, Gomez-Cruz G, Ruiz-Argüelles A, Priesca-Marin M, Ruiz-Delgado G. Self-reported changes in the expanded disability status scale score in patients with multiple sclerosis after autologous stem cell transplants: real-world data from a single center. *Clin Exp Immunol* 2019; 198: 351-358.
864. Castro D, Beltrán B, Torres Viera M, Otero V, Fiad L, Peña C, et al. A Multi-Institutional Validation of the Prognostic and Predictive Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study from the Latin American Working Group for Lymphomas (GELL). *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 4121.
865. Murrieta-Álvarez I, Steensma D, Olivares-Gazca J, Olivares-Gazca J, León-Peña A, Cantero-Fortiz Y, García-Navarrete Y, Cruz-Mora A, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Delgado G, Ruiz-Argüelles G. Treatment of Persons with Multiple Myeloma in Underprivileged Circumstances: Real-World Data of a Prospective Study in a Single Institution. *Blood*, 2019; 134 (Supplement_1): 5707.
866. Gastélum-Cano JM, García-Alcalá H, Rodríguez-Gallegos AB, Frago-Flores J, Vera-Balderas AM. Correlation among two methods for glycated hemoglobin determination in diabetic Mexican patients for glycemic control. *Rev Mex Patol Clin Med Lab* 2019; 66: 13-9.
867. Rizo de la Torre LC, Perea Diaz FJ, Ibarra Cortes B, Rentería Lopez VM, Sanchez Lopez JY, Sanchez Anzaldo FJ, Magaña Torres MT, Katia Goonet, Catherine Badens, Bonello Palot N. Three Mexican Families with B thalassemia intermedia with different molecular basis. *Genetics Molecular Biology* 2019; 42: e20190032.
868. Celis MÁ, Halabe J, Arrieta O, Burgos R, Campillo C, Llata M, Domínguez J, Islas S, Jasso L, Lifshitz A, Moreno M, Plancarte R, Reyes-Sánchez A, Ruiz-Argüelles GJ, Soda A, Verástegui E, Sotelo J. Conflicts of interest in medicine. CETREMI recommendations. *Gac Med Mex* 2019; 155: 519-520.
869. Murrieta-Álvarez I, Steensma DP, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, León-Peña A, Cantero-Fortiz Y, García-Navarrete YI, Cruz-Mora A, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Treatment of persons with multiple myeloma in underprivileged circumstances: Real-world data from a single institution. *Acta Haematol* 2020; 143: 552-558.
870. Cruz-Mora A, Murrieta-Álvarez I, Olivares-Gazca JC, León-Peña A, Cantero-Fortiz Y, García-Navarrete YI, Sánchez-Valledor LF, Khalaf D, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Up to half of patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in México may not require treatment. *Hematology* 2020; 25: 156-159.
871. Olivares-Gazca JC, Priesca-Marín JM, Ojeda-Laguna M, Garcés-Eisele J, Soto-Olvera S, Palacios-Alonso A, Izquierdo-Vega J, Chacón-Cano R, Arizpe-Bravo D, López-Trujillo MA, Cantero-Fortiz Y, Fernández-Lara D, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Infusion of convalescent plasma is associated with clinical improvement in critically ill patients with COVID-19: A pilot study. *Rev Invest Clin* 2020; 72: 159-164.
872. Ruiz-Argüelles GJ. Lessons learned starting a bone marrow transplantation programme in a resource-constrained setting. *Lancet Hematol* 2020; 7: e509-e510.
873. Olivares-Gazca JC, Gómez-Almaguer D, Gale RP, Ruiz-Argüelles GJ. Mélange intéressante: COVID-19, autologous transplants and multiple sclerosis. *Hematology* 2020; 25: 320.
874. Peña C, Riva E, Schutz N, Tarín-Arzaga L, Martínez-Cordero H, Bove V, et al. Different outcomes for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients in Latin America according to the public versus private management: a GELAMM study. *Leuk Lymphoma* 2020; 61: 3112-3119.
875. Córdova-Ramírez AC, Sánchez-Valledor LF, Colón-Otero G, Rivera-Álvarez M, Elías-de-la-Cruz GD, Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, León-Peña A, Olivares-Gazca JC, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Mantle cell lymphoma may have a different clinical course in Mexican Mestizos: Real-world data from a single center. *Rev Invest Clin* 2020; 73: 94-99.
876. Ruiz-Argüelles GJ. Infusion of convalescent plasma is associated with clinical improvement in critically ill patients with COVID-19: A comment. *Rev Invest Clin* 2020; 72: 325-326.
877. Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, León-Peña AA, Olivares-Gazca JC, Priesca-Marín JM, Ruiz-Delgado GJ,

- Gómez-de-León A, González-López EE, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. The 1,000th transplant for multiple sclerosis and other autoimmune disorders at the HSCT-México Program: A myriad of experiences and knowledge. *Front Neurol* 2021; 22: 647425.
878. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Lessons learned treating patients with multiple myeloma in resource-constrained settings. *Curr Hematol Malig Rep* 2021; 16: 40-44.
 879. Vela-Ojeda J, Gómez-Almaguer D, Espinoza-Zamora R, Ramírez-Alvarado AG, Villalobos A, Herrera-Rojas MA, Alvarado-Ibarra M, Pérez-Ramírez OJ, Sandoval-Villa CC, Loarca-Piña LM, Ceballos-López AA, Rivas-Lamas JR, García-Castillo C, Ruiz-Argüelles GJ. Prescription patterns of daratumumab in patients with multiple myeloma in underprivileged circumstances: A multicenter experience in Mexico. *Arch Med Res* 2021; 52: 627-634.
 880. Ruiz-Argüelles GJ, Oosterom N, Zanen J, Gemmati D, Windsor RE, Heil SG, Esperón P, Jabeen S, Ruiz-Argüelles GJ, Zolk O, Hoerning S, Sleurs C, López-López E, Moreno-Galván, van den Heuvel-Eibrink MM, Maitland-van der Zee AH, Carleton BC. Genetic variants associated with methotrexate-induced mucositis in cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 161:103313.
 881. Murrieta-Álvarez I, Ruiz-Argüelles GJ. Bien plus encore: Haplos indeed can be completed on an outpatient basis. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 519-520.
 882. Demichelis-Gómez R, Alvarado-Ibarra M, Vázquez-Chávez J, Delgado-López N, Gómez-Cortés C, Espinosa-Bautista K, et al. Treating Acute Leukemia During the COVID-19 Pandemic in an Environment with Limited Resources: A Multicenter Experience in Four Latin American Countries. *JCO Glob Oncol* 2021; 7: 577-584.
 883. Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC, de la Garza-Salazar F, Guerrero-González G, Guzmán-López A, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Cantú-Rodríguez OG. Moral distress: Its manifestations in healthy donors during peripheral blood hematopoietic stem cell harvesting. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 853-858.
 884. Rivera-Álvarez M, Córdova-Ramírez AC, Elías-de-la-Cruz GD, Murrieta-Álvarez I, León-Peña AA, Cantero-Fortiz Y, Olivares-Gazca JC, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Non-alcoholic fatty liver disease and thrombocytopenia IV: its association with granulocytopenia. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021; S2531-1379:1-6.
 885. Olivares-Gazca JC, Guerrero-Pesqueira F, Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, León-Peña AA, Priesca-Marín JM, Gómez-Almaguer D, Gómez-de-León A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Splitting the total dose of cyclophosphamide in two blocks apart during the conditioning of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis results in diminished cardiotoxicity: Experience in 1,000 patients. *Rev Invest Clin* 2021; 74: 1-3.
 886. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Perspectives in diagnosis and therapeutics in Hematology. *Rev Invest Clin* 2021; 73: 306-309.
 887. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-de-León A, Murrieta-Álvarez I. If we have seen, further it is by standing on the shoulder of giants. *Rev Invest Clin* 2021; 73: 337-338.
 888. García-Villaseñor E, Bojalil-Álvarez L, Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Primary thrombophilia XVI: A look at the genotype of the sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021; 27: 1-8.
 889. Sánchez-Valledor LF, Habermann TM, Murrieta-Álvarez I, Córdova-Ramírez AC, Rivera-Álvarez M, León Peña A, Cantero-Fortiz Y, Olivares-Gazca JC, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Long-term results of the treatment of Hodgkin's lymphoma in a resource-constrained setting: Real-world data from a single center. *World J Clin Oncol* 2021; 12: 800-807.
 890. Ruiz-Argüelles GJ. Démonstration de faisabilité: non-alcoholic fatty liver disease may cause thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2021; 48: 244-245.
 891. Marín y López A, García-Villaseñor E, Bojalil-Álvarez L, Murrieta-Álvarez I, et al. Familias de la Academia Nacional de Medicina. *Gacet Med Mex* 2022; 2022;158(3):160-167. doi: 10.24875/GMM.M22000662.
 892. Bojalil-Álvarez L, Gertz MA, García-Villaseñor E, Fernández-Gutiérrez JA, Reyes-Cisneros OA, Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Long-term survival in multiple myeloma: a single institution experience in underprivileged circumstances. *Leuk Lymphoma* 2021; 1-6.
 893. Ruiz Argüelles GJ, Gomez Almaguer D. Hematology and Gastroenterology are the most active medical research areas in Mexico. *Rev Hematol Mex* 2021; 22: 197-198.
 894. Fernández-Gutiérrez JA, Reyes-Cisneros OA, Litzow MR, Bojalil Álvarez L, et al. High dose Melphalan is an adequate preparative regimen hematopoietic for autologous stem cell for autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory lymphoma. *Hematology* 2022; 27: 449-455.
 895. Minutti-Zanella C, Bojalil-Álvarez L, García-Villaseñor E, López-Martínez B, Pérez-Turrent M, Murrieta-Álvarez I, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz Argüelles GJ. MiRNAs in multiple sclerosis: A clinical approach. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2022; 63:
 896. Ruiz-Argüelles GJ, Seber A, Ruiz-Delgado GJ. Conducting hematopoietic stem cell transplantation in low and middle income countries (2022) *Hematology (United Kingdom)* 27 (1): 809-812. DOI: 10.1080/16078454.2022.2105513.
 897. Domínguez J, Arrieta O, Celis MA, Islas S, Lifshitz A, Mansilla A, Martínez I, Mimenza A, Moreno M, Reyes-Sánchez A, Rocha L, Ruiz-Argüelles G, Soda A, Toussaint S, Verástegui E, Vilar-Compte D, Sotelo J. New interaction modalities between the pharmaceutical industry and physicians. *Gac Med Mex* 2022; 158 (3): 157-159. doi: 10.24875/GMM.M22000659.

898. Minutti-Zanella C, Villarreal-Martínez L, Ruiz-Argüelles GJ. Primary Thrombophilia XVII: A Narrative Review of Sticky Platelet Syndrome in México. *J Clin Med* 2022; 11 (14): 4100. <https://doi.org/10.3390/jcm11144100>.
899. Gómez-Almaguer D, Gómez-de León A, Colunga-Pedraza PR, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Ruiz-Argüelles G. Outpatient allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Ther Adv Hematol* 2022; 13: 20406207221080739. doi: 10.1177/20406207221080739.
900. Riva E, Duarte PJ, Valcárcel B, Remaggi G, Murrieta I, Corzo A, Del Carpio D, et al. Treatment and Survival Outcomes of Waldenstrom Macroglobulinemia in Latin American Patients: A Multinational Retrospective Cohort Study. *JCO Glob Oncol* 2022; 8: e2100380. doi: 10.1200/GO.21.00380.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i3.8045

Isatuximab, un nuevo referente en mieloma múltiple resistente; experiencia pre-lanzamiento en México

Isatuximab, a new benchmark in resistant multiple myeloma; pre-launch experience in Mexico.

Aline Ramírez-Alvarado,¹ Marcela Deffis-Court,³ Ivette Pineda-Hernández²

Resumen

ANTECEDENTES: El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente, caracterizada por afección multiorgánica que conlleva a mala calidad de vida y supervivencia reducida en forma variable. Aunque actualmente existen múltiples opciones terapéuticas, la enfermedad se asocia con recaídas frecuentes que ocasionan resistencia a diversas terapias, lo que dificulta progresivamente el manejo del paciente y favorece con mayor frecuencia las complicaciones, tanto de la enfermedad como de los efectos adversos de las terapias, lo que finalmente lleva a la muerte de los pacientes. Una de las terapias más prometedoras en la actualidad son los anticuerpos monoclonales anti-CD38, que han demostrado beneficios considerables en ensayos clínicos y que, combinados con otros agentes, han mostrado favorecer beneficios en la supervivencia libre de progresión, así como en el control de la enfermedad.

CASOS CLÍNICOS: Comunicamos las primeras experiencias con isatuximab en pacientes mexicanos con mieloma múltiple en recaída-resistente.

CONCLUSIONES: Isatuximab se agrega a las opciones terapéuticas existentes en la búsqueda de mayor supervivencia y mejor calidad de vida de las personas con mieloma múltiple.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple; tratamiento; anticuerpos monoclonales; isatuximab.

Abstract

BACKGROUND: Multiple myeloma is the second most prevalent hematologic neoplasm; it is characterized by damage to multiple organ systems, which leads to reduced quality of life, as well as shortened patient survival. Although many therapeutic options currently exist, multiple myeloma is associated with frequent relapses, which in turn lead to the disease becoming refractory to treatments, progressively complicating patient management and leading to complications, both of the disease as well as of treatment-associated adverse effects, and ultimately to patient death. Currently, one of the most promising therapeutic options are the anti-CD38 monoclonal antibodies, which have demonstrated considerable benefits in clinical trials, and which, when combined with other agents, have proven benefits on progression free survival and on disease control.

CLINICAL CASES: This paper reports the first experiences with isatuximab in Mexican patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Isatuximab adds itself to current therapeutic options in the search for better survival outcomes and quality of life in persons with this disease.

CONCLUSIONS: Isatuximab is added to the existing therapeutic options in the search for greater survival and better quality of life for people with multiple myeloma.

KEYWORDS: Multiple myeloma; Therapeutics; Antibodies, monoclonal, Isatuximab.

¹ Hematóloga, coordinadora de la Clínica de Mieloma Múltiple.

² Residente de Hematología. Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

³ Hematóloga, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2022

Aceptado: noviembre 2022

Correspondencia

Aline Ramírez Alvarado
dra.aline.gui@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Alvarado A, Deffis-Court M, Pineda-Hernández I. Isatuximab, un nuevo referente en mieloma múltiple resistente; experiencia pre-lanzamiento en México. Hematol Méx 2022; 23 (3): 213-221.

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas diferenciadas, que en la actualidad ocupa el segundo lugar en frecuencia de las neoplasias hematológicas.¹ Representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres y el 10% de las neoplasias hematológicas en todo el mundo.² La tasa de incidencia anualizada está reportada globalmente en 2.1 por cada 100,000 personas.³

En México las cifras son más difíciles de conocer, debido, entre otras razones, a la falta de registros nacionales y a la fragmentación del sistema de salud. Los análisis recientes ubican la tasa de incidencia en nuestro país entre 1.16 y 1.5.^{4,5}

La causa a la fecha se desconoce y aunque se han referido diversos potenciales factores de riesgo para su aparición (por ejemplo, radiación ionizante, pesticidas, solventes y agentes infecciosos), estudios recientes lanzan resultados controvertidos con respecto a los mismos.⁶

La enfermedad se caracteriza por una progresión lenta desde su estado precursor (gammapatía monoclonal de significado incierto [MGUS, por sus siglas en inglés], pasando por su estadio intermedio (*smoldering*) y finalmente la evolución a mieloma múltiple establecido, así como complicaciones adicionales, como dolor y procesos infecciosos. La progresión es variable de paciente a paciente; análisis de ensayos clínicos estiman una supervivencia promedio general de 6 años y en pacientes aptos a recibir trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas de 8 años. Sin embargo, estas estimaciones pueden subestimar el potencial de supervivencia asociado con las nuevas opciones terapéuticas.^{6,7}

Aunque existen diversas opciones terapéuticas contra el mieloma múltiple, la enfermedad continúa considerándose incurable, invariablemente se caracteriza por recaídas cada vez más

difíciles de manejar. La introducción de tripletes que incluyen inhibidores de proteasoma (IPs) e inmunomoduladores (IMids) ha extendido en forma significativa la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la enfermedad se vuelve en algún punto resistente a IMids, IPs o ambos, lo que obliga a la búsqueda continúa de nuevos esquemas.^{2,8}

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD38 son una de las clases terapéuticas más recientemente desarrolladas contra mieloma múltiple. En la actualidad, dos están disponibles: daratumumab (Darzalex®, Janssen Pharmaceuticals) e isatuximab (Sarclisa®, Sanofi-Aventis Groupe). Ambos biológicos demostraron beneficios clínicos importantes en los ensayos clínicos que favorecieron su autorización por instancias regulatorias internacionales, con evidencia de mejorías en las tasas de respuesta global (ORR) y en la supervivencia libre de progresión, además de aumentar las tasas de negativización de enfermedad mínima residual, lo que las ha colocado como el referente actual en el tratamiento de esta enfermedad.⁸⁻¹³

En México, daratumumab está aprobado para su administración, en combinación con IMid, IP o agentes alquilantes más dexametasona, tanto en primera línea (en pacientes aptos o no a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas [TAcPH]), como en líneas subsecuentes, incluidos los casos con resistencia a IP e IMid.^{14,15} Isatuximab recientemente recibió autorización por la FDA y la EMA para su administración en combinación con carfilzomib y dexametasona, en pacientes con mieloma múltiple en recaída-resistente, que han recibido una a tres líneas previas de tratamiento; y para su administración en combinación con pomalidomida y dexametasona, en pacientes con mieloma múltiple en recaída-resistente, que han recibido al menos dos líneas previas.^{16,17,18}

Este escrito describe nuestra experiencia con la administración de isatuximab en pacientes con mieloma múltiple en recaída-resistente en quienes se buscó este apoyo ante la evidencia de resistencia y recaída, así como el agotamiento de líneas terapéuticas actualmente disponibles en nuestro país.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 69 años, diagnosticado con mieloma múltiple a los 60 años. Recibió 3 líneas previas a trasplante con talidomida, dexametasona (TD), doxorubicina pegilada-TD y bortezomib-TD (VTD) por 4 ciclos, seguido de consolidación con trasplante autólogo en 2015. En 2018 tuvo recaída clínica, con actividad ósea en T6 y reaparición de componente monoclonal con diferencia de lambda 10 y fractura en cuerpo vertebral T6. Fue tratado con carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRD) por 4 ciclos alcanzando respuesta parcial. Cursó con toxicidad gastrointestinal, cardiovascular, trombótica y neuropatía grado 3; por tal motivo cambió a segunda línea postrasplante con daratumumab/lenalidomida/dexametasona (DaraRD), documentando al cuarto ciclo respuesta completa rigurosa con enfermedad mínima residual negativa con sensibilidad, recibiendo un total de 13 ciclos, con progresión ósea en julio de 2020. En agosto de 2020, debido a que había sido previamente expuesto a dos IP, 13 ciclos de lenalidomida, se consideró inicio de IMid de segunda línea y reiniciar daratumumab en dosis semanales. Recibió daratumumab, pomalidomida, dexametasona (Dara-Pd) nuevamente con respuesta completa rigurosa al ciclo 4 y continuó el mismo esquema por 9 ciclos. Durante este periodo cursó con hipogammaglobulinemia severa, por lo que se agregó a su manejo inmunoglobulina intravenosa. Se documentó progresión bioquímica exclusiva en abril de 2021, con

diferencia lambda-kappa de 12, por lo que se inició tratamiento compasivo con isatuximab/pomalidomida/dexametasona (Isa-PD) en mayo de 2021, con respuesta completa estricta al final del primer ciclo de tratamiento, con normalización de cadenas ligeras libres (relación K/L 0.92; relación cadena involucrada/no involucrada 1.08, diferencia lambda-kappa 0.7). Posterior al tercer ciclo cursó con toxicidad infecciosa por síndrome diarreico severo secundario a *E. coli* enterotoxigénica con hiponatremia severa secundaria que condicionó crisis convulsivas, bradicardia sinusal con extrasístoles ventriculares; requiriendo tratamiento intrahospitalario, suspendiendo el esquema antitumoral. El cuadro se curó sin secuelas y, ante la adecuada evolución, se reinició quimioterapia en el mes de septiembre de 2021, cumpliendo a la fecha seis ciclos del esquema Isa-PD con respuesta completa estricta con enfermedad mínima residual negativa al ciclo 6 (sensibilidad 10^7). En noviembre, el paciente cursó con reacción infusional grado IV, determinándose por el momento diferir su administración. Continúa hasta el momento con mantenimiento con pomalidomida, última determinación de cadenas ligeras libres en suero el 13 de abril de 2022: kappa 19.4, lambda 21, relación lambda/kappa 1.08 con diferencia lambda-kappa de 1.6.

Caso 2

Paciente masculino de 46 años, con dolor óseo y plasmocitoma solitario lambda en L5 de 8 cm. Al diagnóstico el aspirado de médula ósea no mostró infiltración. Electroforesis en suero y orina sin corrimiento e inmunofijación en suero y orina negativas. Cadenas ligeras libres al diagnóstico kappa 1.81 mg/L, lambda 72.01 mg/L con relación alterada de 0.22. Sin eventos definitorios ni lesiones líticas por PET-CT con ^{18}F FDG. Citogenética con cariotipo normal 46XY, FISH del17p(14q32) negativo, FISH y PCR para TP53 negativo, FISH IGH negativo, FISH +1q,

13q, 9, 11, 15 negativos. Inició tratamiento con radioterapia a L5 en mayo de 2018. Un mes más tarde se evidenció progresión de cadenas ligeras libres; se inició bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD), posterior a 4 ciclos mostró progresión con aparición de múltiples lesiones líticas y cadenas ligeras libres con aumento del 900%. Se realizó nuevamente FISH demostrando monosomía del 14/14q, 17/17p y 13. Por resistencia a VCd se inició KRD en noviembre de 2018, alcanzando después de 4 ciclos muy buena respuesta parcial con reducción del 92% en la relación de cadenas ligeras libres y disminución de las lesiones líticas por PET-CT. En este momento se movilizó y se realizó la cosecha de precursores hematopoyéticos. Se continuó KRD por 4 ciclos más; posterior al octavo ciclo se observó progresión de la enfermedad. Se inició daratumumab y dexametasona (Dara-Dexa) por 6 ciclos alcanzando respuesta completa en diciembre de 2019. En enero de 2020 se realizó autotrasplante previo acondicionamiento con melfalán 200 y mantenimiento con ixazomib. A los 11 meses tuvo recaída de la enfermedad con relación de cadenas ligeras K/L de 0.01, progresión de lesiones líticas y aparición de plasmocitoma sacrocoxígeo. Ante esta situación en abril de 2021 se inició tratamiento de rescate con radioterapia a lesiones líticas costales y vertebrales y se intensificó a dosis terapéuticas ixazomib-dexametasona (Ixa-Dex) por un ciclo con aumento del 45% por cadenas ligeras libres. Inició terapia puente con melfalán prednisona (MP) con progresión de la enfermedad y citopenias G4. En junio de 2021 inició tratamiento de rescate con Isa-PD. Actualmente se encuentra posterior al quinto ciclo con progresión de la enfermedad de cadenas ligeras K/L de 0.001, pero aún con buena calidad de vida y sin necesidad de apoyo transfusional e ingreso hospitalario.

Caso 3

Paciente femenina de 53 años, diagnosticada con mieloma múltiple, cadenas ligeras kappa ISS III

(B2-microglobulinas 5.9 mg/dL) a los 51 años. Inició tratamiento con ciclofosfamida/bortezomib/dexametasona por 4 ciclos con respuesta parcial. Posteriormente recibió 4 ciclos de VTD con la que se documentó progresión de la enfermedad. Por problemas de acceso a otros tratamientos, recibió bortezomib/dexametasona/lenalidomida por 5 ciclos nuevamente con progresión posterior a 5 ciclos. Recibió DT PACE un ciclo con enfermedad estable y toxicidad infecciosa grado IV con sepsis originada por acceso venoso central; se cambió a ciclofosfamida/talidomida/dexametasona, recibiendo en total 3 ciclos, persistiendo con enfermedad estable. En este punto con resistencia a lenalidomida, bortezomib, alquilantes e incluso quimioterapia combinada, con deterioro de su ECOG hasta 3 asociado con la actividad del mieloma, considerándose en ese momento no elegible a trasplante. Tuvo acceso al programa de uso compasivo con isatuximab a partir del 26 de enero de 2021. Inició tratamiento combinado con isatuximab, pomalidomida y dexametasona, alcanzando respuesta completa rigurosa al ciclo 4, con recuperación de su estado funcional con ECOG 1, Karnofsky 90 puntos, con EMR positiva con sensibilidad 10^6 . Debido a la recuperación funcional se decidió consolidación con trasplante autólogo. El 20 de julio de 2021 se llevó a cabo trasplante de células troncales hematopoyéticas autólogo, previa movilización con FEC-G y plerixafor. Actualmente la paciente se encuentra en respuesta completa estricta. Se decidió otorgar dos ciclos más de consolidación con isatuximab, pomalidomida y dexametasona posterior a lo cual alcanzó EMR negativa (sensibilidad 10^6) por NFG, siendo su última aplicación el 14 de octubre de 2021 seguido de mantenimiento con pomalidomida por el comportamiento resistente inicial de la enfermedad. Hasta el momento persiste sin evidencia de progresión bioquímica ni clínica.

Caso 4

Paciente masculino de 58 años con diagnóstico de mieloma múltiple oligosecretor de cadenas li-

geras kappa (kappa+ en biopsia hueso, FLC ratio normal) establecido en agosto de 2020. R-ISS III por alb 3.5, beta 2 micro 5.6 mg/dL) y 80% de células plasmáticas con TP53 mutado; recibió como primera línea esquema con daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona 4 ciclos hasta febrero de 2021 con EMR+ 0.1% en protocolo de trasplante. De manera concomitante se otorgó terapia ósea remodeladora con ácido zoledrónico a partir de agosto de 2020 hasta marzo de 2021, fecha en que inició con dolor y aumento de volumen maxilar derecho. Inicialmente se consideró osteonecrosis maxilar, pero en la toma de biopsia de lesión en maxilar efectuada el 28 de mayo de 2021 se encontró: CD138+, kappa positivo, lambda positivo, control positivo adecuado, MUM. 1 positivo difuso, Ki67% nuclear 95%, con lo que se confirmó progresión ósea con plasmocitoma maxilar. Recibió radioterapia 22 Fx en 40 Gy al maxilar más 4 ciclos de dexametasona IV y vincristina 0.5 mg en infusión de 24 horas por 4 ciclos, hasta julio de 2021, en que por bloqueo de rama derecha de haz de His no se otorgó más tratamiento. Fue referido a nuestro centro; en agosto de 2020 se documentó biopsia de hueso con 25% de células plasmáticas CD138+, CD56+, lambda negativo, kappa+ con cadenas ligeras libres; el 28 de agosto de 2021 se encontró: kappa 7.5, lambda 6.3, K/L 1.19, diferencia 1.4 PET-CT 07/08/2021: incontables lesiones líticas en esqueleto axial y apendicular. También se detectó lesión pulmonar (con toma de biopsia que se reportó como sarcoma fusocelular que fue resecado y no ameritó otro tratamiento de acuerdo con valoración por oncología). Debido a que habían pasado 6 meses de su último ciclo de daratumumab, se decidió dar tratamiento con isatuximab, carfilzomib y dexametasona que inició en agosto de 2021, con adecuada tolerancia y sin reporte de eventos adversos con respuesta completa con enfermedad mínima residual negativa y metabólica negativa, con PET-CT sin actividad metabólica excepto en el maxilar izquierdo, por lo que debido al an-

tecedente de plasmocitoma maxilar derecho se decidió toma de biopsia y vaciamiento del seno maxilar, con reporte de osteonecrosis sin datos de osteomielitis. Debido a la edad y al estado funcional ECOG 1, se decidió intentar movilización y cosecha con fines de trasplante autólogo. Sin embargo, debido a falla a la movilización con FEC-G+ plerixafor, se continuó tratamiento con isatuximab-carfilzomib-dexametasona, habiendo recibido hasta el momento 8 ciclos.

Cuadro 1 y Figura 1

COMENTARIO

En la actualidad, el mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente. La existencia de mieloma múltiple en población cada vez más joven, el aumento progresivo de su incidencia y la aparición inevitable de resistencia terapéutica que se observa en la enfermedad obliga a continuar a la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas que permitan otorgar a los pacientes una calidad y cantidad de vida cada vez mayores.^{1,2,6,7,8}

A pesar de que cada vez se cuenta con más opciones para el tratamiento de la enfermedad, que incluyen los IPs, IMids, anticuerpos monoclonales y recientemente otros, como los anticuerpos biespecíficos, selinexor (inhibidor selectivo de la exportina 1 [XPO1]), venetoclax y células CAR-T, entre otros, el tratamiento en cada recaída es cada vez más complejo derivado del estado funcional del paciente y la selección de clonas resistentes a fármacos previamente administrados, con expresión de alteraciones citogenéticas de alto riesgo, además de la heterogeneidad genética de la enfermedad. La glicoproteína transmembrana tipo III CD38 fue descrita en 1980 por Reinherz y Schlossman. Está altamente expresada en células plasmáticas, participa en la regulación de la migración y control del calcio intracelular a través de metabolitos nucleótidos generados mediante su actividad

Cuadro 1. Aspectos relevantes de la evolución de los casos tratados con isatuximab

Núm. de caso	Líneas de tratamiento previo	TAMO	Enfermedad medible al inicio de isatuximab	Respuesta durante el tratamiento
1	TD, DoxoTD, VTD, TacPH, KRd, DaraRD, DaraPD	Sí	Cadenas ligeras libres en suero diferencia λ -kappa 12	Respuesta completa estricta con cadenas ligeras libres en suero diferencia λ -kappa 0.7
2	VCD, KRd, Dara-Dexa, IxaDexa, MP	Sí	Cadenas ligeras libres en suero K/L .01	Progresión por cadenas ligeras libres en suero K/L 0.001
3	VCD, VTD, VRD, DT PACE y CTD	Sí, posterior a tratamiento con isatuximab	Cadenas ligeras diferencia 45	Respuesta completa estricta (diferencia 1:1)
4	D-VTD VAD	No, falla a la cosecha	En biopsia de hueso +. PET CT, biopsia maxilar	Biopsia hueso sin actividad, biopsia maxilar, biopsia hepática negativo a actividad de mieloma PET-CT sin actividad metabólica Biopsia maxilar con ON mandibular

TD: talidomida, dexametasona; DoxoTD: doxorubicina liposomal pegilada, talidomida, dexametasona; VTD: bortezomib, talidomida, dexametasona; TacPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; KRd: carfilzomib, lenalidomida, dexametasona; DaraRD: daratumumab, lenalidomida, dexametasona; DaraPD: daratumumab, pomalidomida dexametasona; VCD: bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; MP: melfalán, prednisona; VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona; DT PACE: dexametasona talidomida, cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida, etopósido; CTD: ciclofosfamida, talidomida, dexametasona; D-VTD: daratumumab, bortezomib, talidomida, dexametasona; VAD: vincristina, adriamicina, dexametasona.

ectoenzimática, lo cual la ha convertido en un atractivo blanco terapéutico.¹⁹

A la fecha, dos anticuerpos monoclonales anti-CD38 se han aprobado para uso clínico en pacientes con mieloma múltiple: daratumumab (Darzalex®, Janssen Pharmaceuticals) e isatuximab (Sarclisa®, Sanofi-Aventis Groupe), debido a los resultados positivos obtenidos en diversos ensayos clínicos. Dos anti-CD38 adicionales (MOR202; Morphosys y TAK-079; Takeda) están actualmente en fase de investigación clínica.^{19,20}

Isatuximab (Sarclisa®, Sanofi-Aventis Groupe) es un anticuerpo monoclonal que se une a un epítipo específico en el antígeno de superficie CD38, que es expresado en forma extensa y uniforme en las células plasmáticas. Isatuximab ha demostrado actividad antitumoral por diversos mecanismos biológicos: citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, citotoxicidad dependiente de complemento, fagocitosis

celular dependiente de anticuerpos, inhibición directa de la actividad ectoenzimática y de forma única, inducción directa de apoptosis libre de entrecruzamiento.^{2,8}

De los anticuerpos actuales, isatuximab es el único capaz de generar una respuesta de muerte programada en células de mieloma en ausencia de enlaces cruzados IgG. Las diferencias en mecanismos de acción y potencias de los diversos anti-CD38 pueden explicarse, al menos en parte, por sus epítipes característicos.^{19,20}

En los casos que comunicamos, isatuximab fue solicitado a través de un programa de Sanofi Genzyme de acceso humanitario para paciente específico, autorizado por las instancias regulatorias nacionales para casos de mieloma múltiple en recaída-resistente de acuerdo con las indicaciones aprobadas actualmente para la molécula. Se consideró la opción de administrar isatuximab porque los pacientes habían recibido



Figura 1. PET-CT con FDG del paciente número 4. **A.** Pre-tratamiento: se perciben lesiones con componente en tejidos blandos, región maxilar derecha e izquierda (SUVmáx 9.56 y 7.18, respectivamente), mandíbula derecha (SUVmáx 6.72), lesiones óseas de aspecto lítico en esqueleto axial y apendicular, (arcos costales derechos 8, 9 y 10; SUVmáx 7.20, 7.32 y 13.1, respectivamente), huesos iliaco derecho e izquierdo (SUVmáx 10.03 y 10.88, respectivamente), lesiones hepáticas metabólicas en segmentos V y VI (SUVmáx 7.23 y 6.42, respectivamente), tejidos blandos intraabdominales adyacentes al músculo iliaco derecho con zona central hipometabólica en relación a necrosis (SUVmáx 7.97), y tejidos blandos adyacentes al hueso iliaco derecho y región glútea ipsilateral (SUVmáx 11.04). **B.** Posterior a 6 meses con esquema Isa-Carfil-Dexa: lesiones óseas con disminución significativa de número y tamaño, algunas con datos de reparación ósea, la de mayor tamaño en la parte posterior del iliaco derecho, todas sin metabolismo asociado. De las lesiones intraabdominales solo se observa un nódulo de 6 mm hacia la región femoral sin actividad metabólica; persiste con actividad metabólica en la base del antro maxilar izquierdo (SUVmáx 10.6; en reporte de biopsia clasificado como osteonecrosis).

al menos tres líneas previas de tratamiento, habían demostrado progresión de la enfermedad y tenían criterios de recaída-resistencia. Incluso, tres de ellos (casos 1, 2 y 4) habían recibido en esquemas previos daratumumab, requiriendo su suspensión por progresión de la enfermedad, excluyendo resistencia a ésta. En los cuatro pacientes se evidenciaron beneficios clínicos y respuestas variables, desde respuesta completa estricta hasta progresión de la enfermedad, a pesar de ser pacientes multitratados, con múltiples

comorbilidades y daño orgánico asociado tanto con la enfermedad como con las líneas previas de tratamiento y en uno de los casos evidencia de alto riesgo citogenético.

Este reporte ilustra cuatro pacientes con mieloma múltiple en recaída-resistencia. Los casos ejemplifican pacientes multitratados en quienes podemos ver la evolución biológica hacia la resistencia tanto a medicamentos novedosos (casos 1, 2 y 4) como a medicamentos quimioterapéuticos clásicos (casos 1 y 3). También se ejemplifican pacientes que habían recibido trasplante, así como un caso que, debido al tratamiento con isatuximab, pudo ser sometido a autotrasplante, sin problemas en la movilización con plerixafor más filgrastim, por antecedente de administración de lenalidomida y quimioterapia citotóxica en esquemas anteriores. También observamos en el caso 4 falla a la movilización a pesar de la administración de plerixafor y sin antecedente de lenalidomida, pero con administración de D-VTD en primera línea y quimioterapia convencional en su segunda línea de tratamiento previo a IsaKd. Por último, este reporte incluye pacientes con una evolución clínica muy agresiva, con alto riesgo citogenético, recaída postrasplante y enfermedad extramedular. Finalmente, puede evidenciarse la efectividad del tratamiento, alcanzando respuestas completas en tres casos y en el otro prolongando el tiempo a la siguiente terapia y mejorando la calidad de vida por más de seis meses.

Si bien el tiempo de evaluación es corto, los cuatro pacientes cumplen al momento de este análisis seis meses o más del inicio de isatuximab, lo que permite demostrar los beneficios adicionales que otorga esta molécula a los pacientes con mieloma múltiple en recaída-resistente con más de 3 líneas de tratamiento. En los casos con antecedente de daratumumab, dos tuvieron respuesta con isatuximab y continúan sin progresión, el tercer caso tuvo

progresión de la enfermedad con mejoría de la calidad de vida.

Así como se evidencian los beneficios de isatuximab, exponemos también los eventos adversos y toxicidad resultantes de la molécula, ampliamente conocidos en esta clase terapéutica: en el caso 1, los eventos adversos han obligado a detener las administraciones y valorar la modificación de la dosis. Sin embargo, debe tomarse en cuenta el daño orgánico previo del paciente, que está demostrado es mayor en líneas avanzadas de tratamiento, lo cual posiblemente podría reducirse o evitarse parcialmente en líneas más tempranas, así como el hecho de que los pacientes inicien la terapia en condiciones clínicas más estables, como se demuestra en el caso 3.

Estudios y revisiones recientes ponen sobre la mesa la necesidad de iniciar tratamiento con esquemas cuádruples que incluyan anticuerpos monoclonales anti-CD38 desde la primera línea de tratamiento, con la intención de asegurar respuestas más profundas, incluso con enfermedad mínima residual negativa con al menos sensibilidad de 10^5 y con respuesta metabólica por PET-CT, con el fin de alcanzar respuestas a largo plazo.^{7,21} Asimismo, nuestra experiencia personal y la evidencia reciente sugieren que la administración previa de un anti-CD38 no excluye en forma categórica la posibilidad de prescribir otro biológico de este tipo, dadas sus diferencias en cuanto a mecanismos de acción. Aunque en pacientes resistentes es poco frecuente encontrar respuestas, sí se ha observado cierto control de la enfermedad.^{21,22} Debido a que actualmente en México no están aprobados ni se comercializan fármacos como selinexor, teclistamab, células CAR-T o no tienen aprobación para su administración en mieloma múltiple, como venetoclax, debe analizarse cuidadosamente en pacientes con previa exposición a daratumumab si el cambio a isatuximab podría tener beneficio en este grupo de pacientes particularmente, en

combinación con IMids o IPs a los que previamente no se haya expuesto al paciente.

No puede omitirse la historia natural del mieloma múltiple; especialmente en la población R/R aún hay mucho por hacer e investigar en esta heterogénea enfermedad. Principalmente sobre nuevas estrategias terapéuticas en desarrollo, con la intención de contar con más medicamentos que cumplan con la misión de asegurar una mejor calidad de vida y prolongar la supervivencia en estos pacientes^{6,7} y, de ser posible, la curación de la enfermedad. Actualmente isatuximab está disponible en nuestro país y se presenta como una opción adicional con alto éxito terapéutico para el complejo tratamiento del paciente con mieloma múltiple en recaída-resistente.

REFERENCIAS

1. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Semin Oncol* 2016; 43 (6): 676-681. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
2. Richardson PG, Beksac M, Špičák I, Mikhael J. Isatuximab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20: 1395-1404. doi: 10.2217/fo-2021-0568.
3. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol* 2018; 4 (9): 1221-1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128.
4. Espinoza-Zamora JR, Figueroa-Acosta R, Ledesma-Orsorio YC. La carga del mieloma múltiple en México: una investigación epidemiológica del Sistema Nacional de Salud. *Gac Mex Oncol* 2020; 19 (4): 135-142. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.19000281>.
5. Gómez-Dantés H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana-Hurtado L, Silverman-Retana O, Montero P, González-Robledo MC, et al. The burden of cancer in Mexico, 1990-2013. *Salud Publica Mex* 2016; 58 (2): 118-31.
6. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: article 17046. doi: 10.1038/nrdp.2017.46.
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020; 95: 548-567. doi: 10.1002/ajh.25791.
8. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San Miguel J, Beksac M, Špičák I, et al. Isatuximab plus pomalidomide

- and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 2096-2107. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.
9. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387: 1551-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
 10. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319-1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751.
 11. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2017; 130: 974-981. doi: 10.1182/blood-2017-05-785246.
 12. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 754-766. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038.
 13. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 2361-2371. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4.
 14. Darzalex, Indicaciones para prescribir; en https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/darzalex_solucion/84/101/65407/146, revisado el 2 de noviembre de 2021
 15. Diario Oficial de la Federación (SEGOB); Décimo Segunda Actualización de la Edición 2020 del Libro de Medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud; en https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5611499&fecha=15/02/2021, revisado el 2 de noviembre de 2021
 16. US Food and Drug Administration: FDA approves isatuximab-irfc for multiple myeloma; en <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-isatuximab-irfc-multiple-myeloma>, revisado el 2 de noviembre de 2021
 17. US Food and Drug Administration: FDA approves isatuximab-irfc for multiple myeloma; en <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-isatuximab-irfc-multiple-myeloma-0>, revisado en 8 de noviembre de 2021
 18. European Medicines Agency: Sarclisa; en <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa>, revisado el 2 de noviembre de 2021
 19. Van de Donk NWCJ, Usmani SZ. CD38 antibodies in multiple myeloma: mechanisms of action and modes of resistance. *Front Immunol* 2018; 9: 2134. doi: 10.3389/fimmu.2018.02134.
 20. Zanetti BA, Corso Faini A, Massari E, Geuna M, Maffini E, Poletti G, et al. Novel insights in anti-CD38 therapy based on CD38-receptor expression and function: The multiple myeloma model. *Cells* 2020; 9: 2666. doi:10.3390/cells9122666.
 21. Bonello F, D'Agostino M, Moscvin M, Cerrato C, Boccadoro M, Gay F. CD38 as an immunotherapeutic target in multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18: 1209-1221. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1544240>.
 22. Mikhael J, Belhadj-Merzoug K, Hulin C, Vincent L, Moreau P, Gasparetto C, et al. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. *Blood Cancer J* 2021; 11: 89. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00478-4>.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i3.8053

Linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ con manifestación atípica

Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma with atypical manifestation.

Viridiana Montes-Hernández,¹ Fernanda Alicia Baldeón-Figueroa,² Adrián Morales-Maravilla,³ Benny Alejandro Cuautle-Mercado,⁴ Eliot Cuahutencos-Sandoval,⁴ Georgina Loyola-Rodríguez⁵

Resumen

ANTECEDENTES: El linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ es extremadamente raro, representa el 1% de los linfomas cutáneos de células T. Se caracteriza por la proliferación de células T CD8+ con comportamiento clínico agresivo.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 60 años, con dermatosis generalizada, erupción morbiliforme, lesiones ampollosas y escaras de 1 a 2 cm de diámetro en el tronco, el abdomen y las extremidades. Con la biopsia de piel y los hallazgos clínicos se estableció el diagnóstico de linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+. Recibió esquema de quimioterapia con ciclofosfamida, etopósido, metotrexato, con rescate con ácido fólico y dexametasona. Decidimos administrar rituximab como inmunoterapia para tratar el proceso inflamatorio acompañante, con lo que se logró disminución del proceso inflamatorio y alivio de las lesiones y del prurito.

CONCLUSIONES: Consideramos que es importante no solo el tratamiento del proceso neoplásico, sino también del proceso inflamatorio subyacente, como se ha visto en otros padecimientos oncológicos. En nuestro caso hubo mejoría clínica e histopatológica tratando esta condición.

PALABRAS CLAVE: Linfoma cutáneo de células T; células T CD8+; eosinofilia; CD8; KI 67.

Abstract

BACKGROUND: Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma is extremely rare, representing 1% of cutaneous T-cell lymphomas. It is characterized by an evolution of CD8+ T cells with an aggressive clinical behavior.

CLINICAL CASE: A 60-year-old male patient, with generalized dermatosis, morbiliform rash, bullous lesions and eschars 1-2 cm in diameter on the trunk, abdomen and extremities. Based on the skin biopsy and the clinical findings, the diagnosis was primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma. Patient received chemotherapy scheme with cyclophosphamide, etoposide, methotrexate, with rescue with folic acid and dexamethasone. We decided to administer rituximab as immunotherapy for the accompanying inflammatory process, showing a decrease in the inflammatory process, relieve in lesions and itching.

CONCLUSIONS: We consider that it is important not only to treat the neoplastic process, but also the underlying inflammatory process, as has been seen in other oncological conditions. In our case there was clinical and histopathological improvement treating this condition.

KEYWORDS: Cutaneous T-cell lymphoma; CD8+ T cells; Eosinophilia; CD8; KI 67.

¹ Residente de segundo año de la Especialidad de Medicina Interna.

² Patóloga pediatra. Departamento de Anatomía Patológica.

³ Hematólogo, Departamento de Medicina Interna.

⁴ Residente de tercer año del servicio de Medicina Interna.

⁵ Jefa del Departamento de Anatomía Patológica.

Hospital de Especialidades, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP), Puebla, México.

Recibido: septiembre 2022

Aceptado: noviembre 2022

Correspondencia

Viridiana Montes Hernández
viridianamontez@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Montes-Hernández V, Baldeón-Figueroa FA, Morales-Maravilla A, Cuautle-Mercado BA, Cuahutencos-Sandoval E, Loyola-Rodríguez G. Linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ con manifestación atípica. Hematol Méx 2022; 23 (3): 222-229.

ANTECEDENTES

Los linfomas cutáneos primarios constituyen el segundo grupo más común de linfomas extraganglionares; los linfomas cutáneos de células T representan hasta un 65-75% de todos ellos.¹

Los linfomas cutáneos de células T son un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin extraganglionares, en los que los linfocitos T monoclonales se infiltran en la piel, mostrando gran variabilidad histológica e inmunofenotípica,^{2,3} con comportamiento clínico, evolución y pronóstico completamente distintos de los linfomas sistémicos.^{4,5}

El linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ (PCAE-TCL) es un subtipo extremadamente raro, que representa el 1% de los linfomas cutáneos de células T. Se ha clasificado como una afección provisional inespecífica según la quinta edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022⁶ y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) en 2018.^{1,4,7}

Se caracteriza histológicamente por un epidermotropismo por linfocitos CD8 atípicos, que conduce a proliferación epidérmica agresiva de células T CD8+ y que clínicamente se manifiesta como una dermatosis generalizada, con lesiones ulceradas y necrosis de queratinocitos, mostrando un comportamiento agresivo, alta tendencia a la diseminación de sitios extraganglionares, además de mala respuesta a las terapias convencionales de CD4 clásico, lo que implica un pronóstico desfavorable.⁸⁻¹¹

Comunicamos un caso de linfoma T cutáneo citotóxico CD8+ epidermotrópico agresivo con manifestación atípica en un paciente masculino en la sexta década de la vida, que padeció una dermatosis generalizada caracterizada por

erupción morbiliforme, con lesiones ampollosas y escaras de 1 a 2 cm de diámetro en el tronco, el abdomen y las extremidades.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años con malas condiciones de vida, quien como antecedentes de importancia refería alergia al tramadol y padecer esquizofrenia paranoide diagnosticada 8 meses previos a su ingreso, tratada con risperidona y clonazepam; negó otras comorbilidades.

Ingresó a nuestro hospital refiriendo una dermatosis de 5 años de evolución, que inicialmente se localizaba en la región anterior de ambas rodillas que se caracterizaba por pápulas eritematosas, no confluentes de 0.5 cm de diámetro, que se acompañaban de prurito. Posteriormente se agregaron pápulas de mayor diámetro, alcanzando hasta 1 cm y lesiones ampollosas de 2 cm de diámetro, de contenido seroso que se rompían a la digitopresión.

En el examen físico inicial se encontró una dermatosis diseminada al tronco, el abdomen y las extremidades, caracterizada por una erupción morbiliforme generalizada, que incluía lesiones ampollosas, friables y lábiles, y escaras de 1-5 cm de diámetro. Nikolsky negativo, además de costras de aspecto melicérico y escaras de 1-2 cm de diámetro. **Figura 1**

Como parte del abordaje diagnóstico se realizó biopsia de piel de lesión en la cara posterior del brazo derecho, que se envió para su estudio histopatológico, obteniendo el siguiente reporte: biopsia de piel de dermatosis activa compatible con linfoma cutáneo de células T, inmunofenotipo positivo para CD3 y CD8, ki67 positivo en el 90% de los linfocitos CD3 positivos, negativo CD20 y CD 4. El inmunofenotipo es sugerente de linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+. Los hallazgos



Figura 1. Paciente masculino de 60 años de edad con lesiones morbiliformes confluentes iniciales. **A.** Afectación del puente nasal. **B.** Dorso de las manos afectado con lesiones papulares y úlceras. **C.** Daño de los miembros pélvicos y los genitales. **D.** Abdomen con múltiples escaras.

histopatológicos y la clínica del paciente permitieron establecer el diagnóstico definitivo de esta enfermedad con una categoría T3bN0M0, utilizando la estadificación de metástasis en ganglios para linfomas cutáneos y con base en la clasificación actualizada de la EORTC de 2018¹ y de la OMS de 2022.⁶ **Figuras 2, 3 y 4**

DISCUSIÓN

El linfoma cutáneo primario de células T citotóxico epidermotrópico agresivo CD8+ afecta a pacientes adultos mayores, en su mayoría a hombres, como en nuestro caso.

Ahmad Nofal y su grupo describen que la enfermedad clínicamente se manifiesta como pápulas, parches, placas, nódulos y tumores de rápida progresión y amplia distribución, a menudo con necrosis central, ulceración o formación de costras que se caracteriza por una historia corta y, a diferencia de la micosis fungoide (MF) clásica, no sigue la progresión típica de las lesiones: parche, luego placa y finalmente tumor. No existe una distribución específica de las lesiones; sin

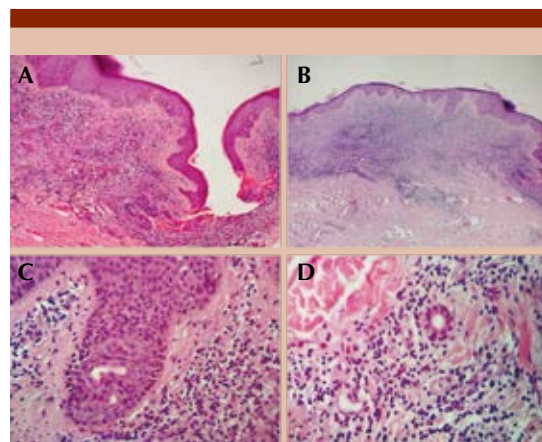


Figura 2. Fotomicrografías con tinción de hematoxilina y eosina. **A y B.** 20x. Epidermis con acantosis a expensas de hiperparaqueratosis, agranulosis y aplanamiento de las crestas epidérmicas; en la dermis papilar se observa infiltrado inflamatorio en banda. **C.** 40x. Se observa epidermotropismo en la capa basal sin oscurecimiento de la unión dermoepidérmica. **D.** Eventuales eosinófilos entre el infiltrado linfocítico.

embargo, es común observar acentuación acral, como en el caso de nuestro paciente.^{10,13,14,15}

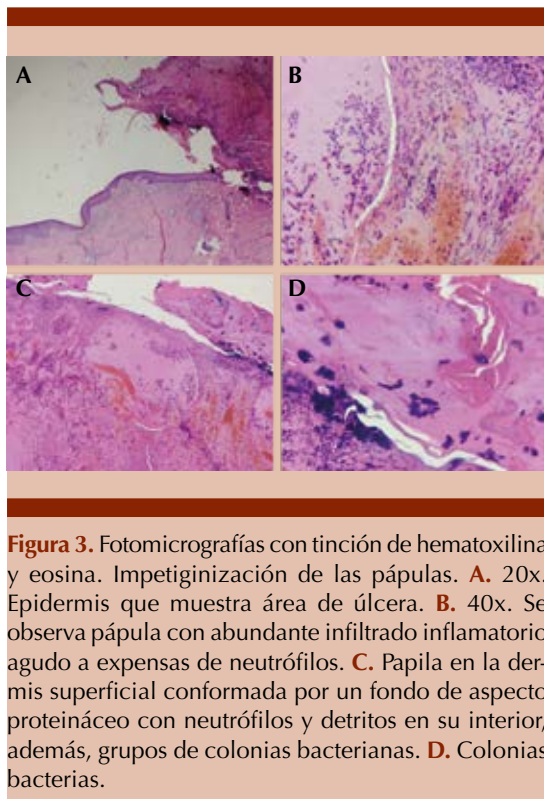


Figura 3. Fotomicrografías con tinción de hematoxilina y eosina. Impetiginización de las pápulas. **A.** 20x. Epidermis que muestra área de úlcera. **B.** 40x. Se observa pápula con abundante infiltrado inflamatorio agudo a expensas de neutrófilos. **C.** Papila en la dermis superficial conformada por un fondo de aspecto proteináceo con neutrófilos y detritos en su interior, además, grupos de colonias bacterianas. **D.** Colonias bacterias.

Con menos frecuencia estos pacientes pueden tener parches hiperqueratósicos que semejan a la reticulosis pagetoide de Ketrón-Goodman,¹³ erupción maculopapular múltiple en la cara, las manos y los pies¹⁶ y lesiones similares al pioderma gangrenoso.¹⁵

Debido a que es un padecimiento extremadamente raro, la clasificación de la EORTC no permite una mayor subdivisión de este grupo de linfomas en función de criterios como la extensión y localización de las lesiones cutáneas, el tamaño de las células o el fenotipo de las células T, y todavía falta establecer sus características moleculares, datos de expresión genética y perfiles de mutación.

Si bien las características histopatológicas de este tipo de linfomas no son patognomónicas, existen

dos características histopatológicas presentes y constantes, en todos los reportes de caso. La primera característica es el epidermotropismo prominente, particularmente en la capa de células basales, observado en todos los estadios de la enfermedad, que sigue un patrón pagetoide o lineal y la segunda característica es la existencia de infiltrado dérmico que consiste en linfocitos atípicos de tamaño variable, dispuestos en un patrón nodular o difuso y que generalmente se extienden profundamente en la dermis llegando hasta el tejido celular subcutáneo.^{4,10,13,17}

Respecto a la inmunohistoquímica, la expresión del fenotipo CD8+/CD4- es el único hallazgo inmunohistoquímico constante en todos los casos de linfoma cutáneo epidermotrópico CD8+; sin embargo, es de hacer notar que la positividad de CD8 está presente en otros subtipos de linfomas cutáneos de células T, como reticuloso pagetoide y micosis fungoide CD8+.^{11,13,18}

Por tales razones, basarse solo en la positividad de CD8 no es posible y deben tomarse en cuenta los hallazgos clínicos y criterios histopatológicos adicionales. A pesar de no reportarse en todos los casos la positividad de CD3 y otros como CD45RA, BF-1 y el antígeno intracelular-1 usualmente son positivos en PCAE-TCL.¹¹ Asimismo, se ha demostrado un alto índice de proliferación de Ki67 en todos los casos.^{10,4,17} En el caso de nuestro paciente se obtuvo positividad de CD8 en el 40% de las células neoplásicas, Ki67 en el 90% de las células neoplásicas y CD3 en el 100% de las células neoplásicas, así como negatividad de CD4 y CD20.

Nuestro paciente mostró lesiones ampollosas y escaras de 1 a 2 cm de diámetro diseminadas en el tronco, el abdomen y las extremidades. Con los hallazgos anatomopatológicos de infiltrados intraepidérmicos de células linfoides atípicas y el inmunofenotipo de estas células pudimos establecer el diagnóstico de linfoma cutáneo

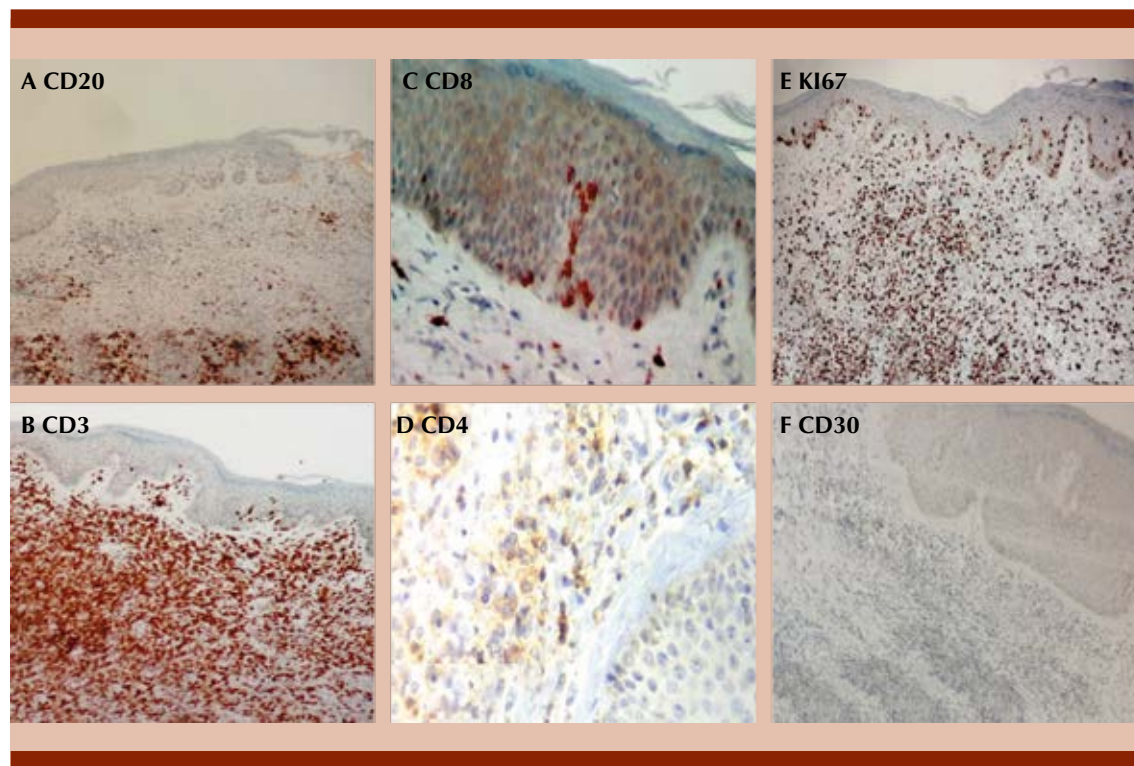


Figura 4. Fotomicrografías con inmunoreacción a anticuerpos. **A.** CD20 que marcan linfocitos tipo B los cuales se encuentran en la dermis profunda, infiltrado inflamatorio crónico acompañante a linfoma. **B.** CD3 que marca para linfocitos tipo T, los cuales tienen distribución en banda y se aprecia epidermotropismo. **C.** CD8 linfocitos T citotóxicos en epidermotropismo. **D.** Negatividad para el grupo de linfocitos T CD4 cooperadores en la epidermis. **E.** KI67 elevado en más del 90% de las células neoplásicas. **F.** Linfoma CD30 negativo.

primario de células T citotóxicas epidermotrópico agresivo CD8 positivo, un linfoma raro del que hay aproximadamente 34 casos descritos en la bibliografía.⁸

La enfermedad es resistente a todos los tratamientos (interferón alfa, PUVA-terapia, quimioterapia local, retinoides, radioterapia, poliquimioterapia).¹⁹

Aún se está investigando el tratamiento óptimo de la afección, con diversos protocolos de quimioterapia y radiación que no muestran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia.⁸ Recientemente se informó un caso de linfoma citotóxico CD8+, CD52+ que

fue tratado con éxito con alemtuzumab (anticuerpo humanizado anti-CD52) tras el fracaso de varios tratamientos de poliquimioterapia.²⁰

Bertí y su grupo aconsejan evitar las terapias que potencian la respuesta inmunitaria de tipo Th1 (interferón alfa, retinoides) en vista del probable perfil de secreción citocinética de tipo Th1 de estos linfomas tumorales CD8+ debido a que al exhibir un perfil citocinéticoTh1, la administración de terapias que activan o aumentan la respuesta de tipo Th1 incrementa el reclutamiento y proliferación de CD8+, esto favorece la rápida progresión de la enfermedad y restringe las opciones terapéuticas disponibles.¹⁰



Figura 5. Paciente con diagnóstico de PCAE-TCL, después del tercer ciclo de quimioterapia y segunda dosis de rituximab. **A.** Escaras de 1 cm de diámetro en el puente nasal y el dorso de la nariz. **B.** Máculas hipopigmentadas de 1 cm de diámetro postlesionales. **C.** Zonas denudadas en la región anterior y posterior de ambos miembros pélvicos.

Aunque sigue siendo estadísticamente insignificante ($PAG = 0.06$), se encontró que el alotrasplante de células madre tuvo éxito en extender la supervivencia en una paciente reportado por Liu y su grupo, quien permaneció viva sin manifestar nuevas lesiones en la piel 17 meses después del procedimiento.¹⁴ Esta opción terapéutica podría considerarse en pacientes aptos, particularmente en sujetos que no responden o en recaída después de múltiples tratamientos.

Algunos autores han recomendado la administración temprana de quimioterapia intensiva y trasplante de células T particularmente en pacientes jóvenes que pueden tolerar el procedimiento para alcanzar un pronóstico más favorable. Nuestro paciente no fue apto para recibir este tratamiento debido a la edad y a la existencia en ese momento de múltiples procesos infecciosos.

Por tanto, aunque no es probable que sean curativas, ambas terapias, tanto CMED como CHOP prescritas en este caso redujeron notablemente el dolor, lo que le permitió mejorar su calidad de vida, por lo que la quimioterapia con esquema CMED o CHOP podría considerarse en el tratamiento paliativo del PCAE-TCL. Respecto a la administración de rituximab, medicamento cuya utilidad no se ha reportado previamente en el tratamiento de este padecimiento, se consideró medida terapéutica debido a los hallazgos histopatológicos con la finalidad de actuar en el estado proinflamatorio subyacente en este padecimiento.

El rituximab permitió controlar el infiltrado inflamatorio que se perpetuó por el traumatismo repetitivo debido al rascado, y a la “siembra” de bacterias por el mismo mecanismo, estos eventos propiciados por el trastorno psiquiátrico

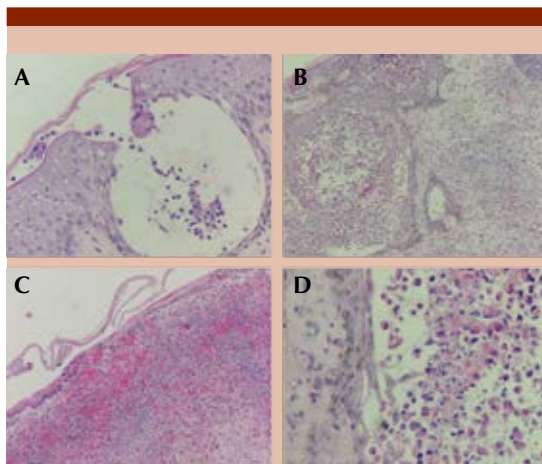


Figura 6. Fotomicrografías con tinción de hematoxilina y eosina. Síndrome de Wells. **A.** 40x. Epidermis con lesión papular con detritos celulares y neutrófilos; no se identifican células acantolíticas. **B.** 20x. Pápula con abundante infiltrado inflamatorio a expensas de eosinófilos. **C.** Lecho de úlcera en reparación que muestra epitelio escamoso discontinuo con angiogénesis e infiltrado inflamatorio previamente descrito. **D.** Abundantes eosinófilos intraepidérmicos.

previamente descrito. También hay que mencionar el hecho de que estuvo con infusión de tramadol a pesar de reporte previo de alergia al mismo, lo que pudo condicionar persistencia del estímulo inflamatorio e, incluso, la infiltración eosinófila.

La supervivencia global a 5 años tras el diagnóstico de PCAE-TCL es del 31% con mediana de supervivencia de 12 meses tras el diagnóstico.^{1,8}

Debido a la respuesta clínica e histopatológica observada en nuestro paciente consideramos que otorgar un tratamiento contra el linfoma y para controlar la inflamación subyacente podría controlar la progresión de este padecimiento; sin embargo, se requieren estudios posteriores para evaluar la eficacia de dicha intervención terapéutica.

Debido a la manifestación clínica e histológica cambiante, los linfomas cutáneos citotóxicos CD8+ siguen representando uno de los mayores retos diagnósticos y terapéuticos dentro del campo de la dermatología, hematología e histopatología. Ya que son pocos los reportes de caso, estos padecimientos deben publicarse en la bibliografía médica con el objetivo de encontrar la mejor opción terapéutica para futuros casos.

Agradecimientos

Al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP) por el apoyo incondicional.

REFERENCIAS

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Steven H. Actualización de la clasificación de los linfomas cutáneos primarios OMS-EORTC 2018. *Blood* 2019; 133 (16): 1703-1714.
2. Willemze R, Meijer C. Clasificación del linfoma cutáneo de células T: de Alibert a la EORTC de la OMS. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 18-26.
3. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. La patogenia de la micosis fungoide. *N Engl J Med* 2004; 350: 1978-1988.
4. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. Clasificación OMS-EORTC para linfomas cutáneos. *Sangre* 2005; 105: 3768-85.
5. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. Clasificación EORTC para linfomas cutáneos primarios: una propuesta del grupo de estudio de linfomas cutáneos de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer. *Sangre* 1997; 90: 354-71.
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos L, Attygalle A, Barreto I, Berti E. The 5th edition of the world Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022.
7. Asher RG, Hollowood K. Linfoma cutáneo primario: una descripción general basada en la clasificación de la EORTC de la OMS. *Diagnóstico Histopathol* 2010;16: 168-81.
8. Guitart J, Martínez-Escala ME, Sutil A, et al. Primario Linfomas de células T citotóxicos epidermotrópicos agresivos cutáneos: reevaluación de una entidad provisional en la clasificación de linfomas cutáneos de la OMS de 2016. *Mod Patol* 2017; 30 (5): 761-772.
9. Geller S, Myskowski PL, Pulitzer M. NK/Linfoma nasal de células T tipo, discos compactos. *Linfoma de células T y*

- linfoma de células T epidermotrópico positivo para CD8: características clínicas e histopatológicas, diagnóstico diferencial y tratamiento. En: Seminarios en Medicina y Cirugía Cutánea 2018; 37.
10. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJLM, Alesi E, Willemze R. Linfomas de células T citotóxicos epidermotrópicos positivos para CD8 cutáneos primarios: una entidad clinicopatológica distinta con un comportamiento clínico agresivo. *Soy J Pathol* 1999;155 (2): 483-492.
 11. Paulli M, Berti E. Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes): current concepts, II. *Haematologica* 2004; 89: 1372-88.
 12. Ahmad Nofal. Linfoma de células T cutáneo primario epidermotrópico agresivo: criterios diagnósticos propuestos y evaluación terapéutica 2012; 67: 748-59.
 13. Diwan H, Evan D. Micosis fungoide positiva para CD8 y linfoma de células T citotóxico CD8 positivo epidermotrópico agresivo cutáneo primario. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 390-2.
 14. Liu V, Cutler CS, Young AZ. Expedientes del Hospital General de Massachusetts, caso 38-2007: mujer de 44 años con lesiones cutáneas generalizadas, dolorosas y ulceradas. *N Engl J Med* 2007; 357: 2496-505.
 15. Wang Y, Li T, Tu P, Wu LS, Zhu XJ. CD8 epidermotrópico agresivo cutáneo primario 1 linfoma de células T citotóxicas clínicamente simulando pioderma gangrenoso. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 261-2.
 16. Kim SK, Kim YC, Kang HY. CD8 epidermotrópico agresivo cutáneo primario 1 Linfoma de células T citotóxico con presentación atípica. *J Dermatol* 2006; 33: 632-4.
 17. Asher RG, Hollowood K. Linfoma cutáneo primario: una descripción general basada en la clasificación de la EORTC de la OMS. *Diagnóstico Histopathol* 2010; 16: 168-81.
 18. Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas an update. *Histopathology* 2010; 56: 57-70.
 19. Poszepczynska-Guine E, Jagou M, et.al. Linfoma T cutáneo epidermotrópico CD8+ citotóxico de evolución muy agresivo. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 253-6.
 20. Gutierrez A, Rodriguez J, Ramos R, Gines J, Sampol A, Galmes B, et al. Tratamiento con alemtuzumab en un caso de linfoma citotóxico de células T grandes CD30 negativo CD8 positivo primario cutáneo refractario. *Eur J Haematol* 2004; 75: 377-8.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i3.8097

Manifestación atípica de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras y mieloma múltiple en un paciente pos-COVID-19

Atypical manifestation of systemic light chain amyloidosis and multiple myeloma in a patient post-COVID-19.

Ana Cecilia González-Galván, Iván Alfonso González-Rosas

Resumen

ANTECEDENTES: La hipótesis del potenciamiento o sobreexpresión de proteína amiloide en presencia de proteínas de la envoltura de virus SARS-CoV-2 se asoció con amiloidosis sistémica como enfermedad secundaria.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 51 años con clínica atípica de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras, que progresó a insuficiencia cardíaca con FEVI reducida y mieloma múltiple posterior a infección por SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES: Si bien la amiloidosis AL se manifiesta en un 15% con mieloma múltiple y la media de manifestación es a los 6 meses del diagnóstico de mieloma múltiple, en edades avanzadas y de predominio en el sexo masculino, no se descartan las manifestaciones simultáneas en pacientes con infecciones previas por SARS-CoV-2, y con pronóstico adverso en afección cardíaca severa, por lo que el reconocimiento temprano es clave para la supervivencia del paciente.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; amiloidosis; mieloma múltiple; proteína amiloide.

Abstract

BACKGROUND: The hypothesis of amyloid protein enhancement or overexpression in the presence of SARS-CoV-2 virus envelope proteins is associated with systemic amyloidosis as a secondary disease.

CLINICAL CASE: A 51-year-old female patient with atypical symptoms of systemic light chain amyloidosis, which progressed to heart failure with reduced LVEF and multiple myeloma after SARS-CoV-2 infection.

CONCLUSIONS: Although AL amyloidosis manifests in 15% with multiple myeloma, and the average manifestation is 6 months after the diagnosis of multiple myeloma, in advanced ages and predominantly in males, simultaneous manifestations are not ruled out in patients with previous SARS-CoV-2 infections, and with an adverse prognosis in severe heart disease, so early recognition is key to patient survival.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Amyloidosis; Multiple myeloma; Amyloid protein.

Hospital General de Querétaro, Querétaro, México.

Recibido: agosto 2022

Aceptado: octubre 2022

Correspondencia

Ana Cecilia González Galván
gonzalezgalvan.cec@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
González-Galván AC, González-Rosas IA. Manifestación atípica de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras y mieloma múltiple en un paciente pos-COVID-19. Hematol Méx 2022; 23 (3): 230-235.

ANTECEDENTES

La identificación de factores de riesgo que causan complicaciones sistémicas después de padecer infección por COVID-19 es un reto importante actualmente, ya que los pacientes que manifestaron formas severas de infección por SARS-CoV-2 cursan con inflamación sistémica posterior, que, aunque sigue siendo un misterio, se asocia con producción exagerada de citocinas y trombosis que da lugar a enfermedades cerebrales y cardiovasculares.

Por lo que surge la hipótesis del potenciamiento o sobreexpresión de proteína amiloide sérica humana A (SAA) en presencia de proteínas de la envoltura de virus SARS-CoV-2, lo que se asocia con complicaciones a largo plazo, como amiloidosis sistémica como enfermedad secundaria.

Comunicamos el caso de una paciente con manifestación atípica de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras, que progresó a insuficiencia cardíaca con FEVI reducida y mieloma múltiple posterior a infección por SARS-CoV-2.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 51 años, previamente sana, con hemotipo B+, alcoholismo social ocasional, antecedente de funduplicatura por esófago de Barrett y apendicectomía, así como alergia a quinolonas y dimenhidrato. Tuvo infección por SARS-CoV-2 en diciembre de 2020 con tratamiento en domicilio y telemedicina. En marzo de 2021 inició con astenia, adinamia, disnea mmrc 1, dolor torácico tipo opresivo, cefalea intensa 10/10, náusea, edema de la extremidad inferior izquierda, con progresión a anasarca y orina espumosa. En abril de 2021, sin mostrar alivio de los síntomas y con exacerbación de la disnea mmrc 3, acudió con un médico internista quien la refirió a cardiología, por datos de insuficiencia cardíaca NYHA II, realizando ecocardiograma

que mostró hipocinesia del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica con fracción eyección ventrículo izquierdo (FEVI) del 38%. Inició tratamiento con ramipril, metoprolol, ASA y vitamina D. Se descartan causas de insuficiencia cardíaca, como inmunológicas, metabólicas y reumatológicas, por lo que se sospechó miopericarditis viral y se solicitó resonancia magnética cardíaca con gadolinio que reportó lesiones sugerentes de amiloidosis cardíaca. **Figura 1**

En los estudios de laboratorio destacó una lesión renal aguda AKIN I, creatinina 1.33 mg/dL (basal de 0.95 mg/dL) sin proteinuria (0.6 g/24 h) y se propuso toma de biopsia renal (**Figura 2**), que fue compatible con amiloidosis de cadenas ligeras lambda (AL lambda); se agregó tratamiento con espironolactona, furosemide, prednisona y colchicina.

En julio de 2021 la paciente manifestó equimosis en los glúteos y los miembros pélvicos, artralgias en los tobillos, las rodillas y los codos, por lo que acudió a hematología donde se realizó toma de biopsia de médula ósea (**Figura 3**), en la que se reportó neoplasia de células plasmáticas.

La paciente ingresó a Urgencias en septiembre de 2021 por padecer dolor abdominal, disnea mmrc, astenia y adinamia hasta la postración; a su ingreso destacó en la exploración física que se encontraba caquética, neurológicamente íntegra, plétora yugular 2 cm, ruidos cardíacos sin alteraciones, ventilatorio hipoventilación bibasal, hepatomegalia 2 cm de reborde costal derecho, extremidades inferiores fóvea 1+, estudios de laboratorio con persistencia de elevación de creatinina sérica (**Cuadro 1**); radiografía de tórax con derrame pleural bilateral mínimo, electrocardiograma sugerente de miocardiopatía restrictiva y el ultrasonido hepático evidenció hepatomegalia global con ecogenicidad homogénea, sin lesiones visibles. **Figura 3D**

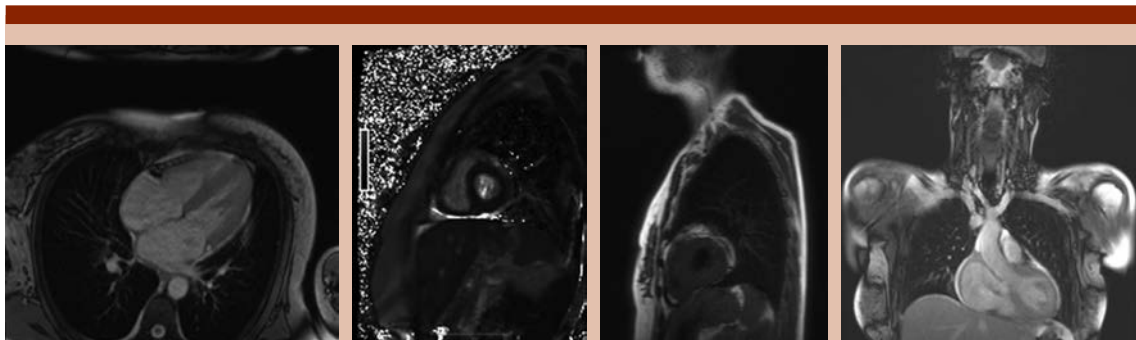


Figura 1. Resonancia magnética cardíaca con gadolinio con zonas heterogéneas y de engrosamiento del ventrículo izquierdo, con realce tardío de gadolinio.

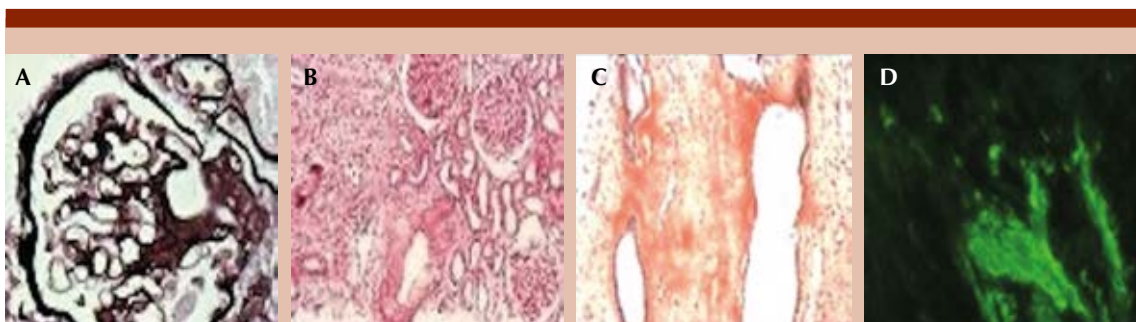


Figura 2. Corteza renal. **A.** Intersticio con fibrosis interna asociado con infiltrado inflamatorio crónico. **B.** Infarto agudo de glomerulos esclerosados. **C.** Médula renal con tinción rojo Congo positivo. **D.** Inmunofluorescencia con tinción de amiloide cadenas ligera lambda positivo.

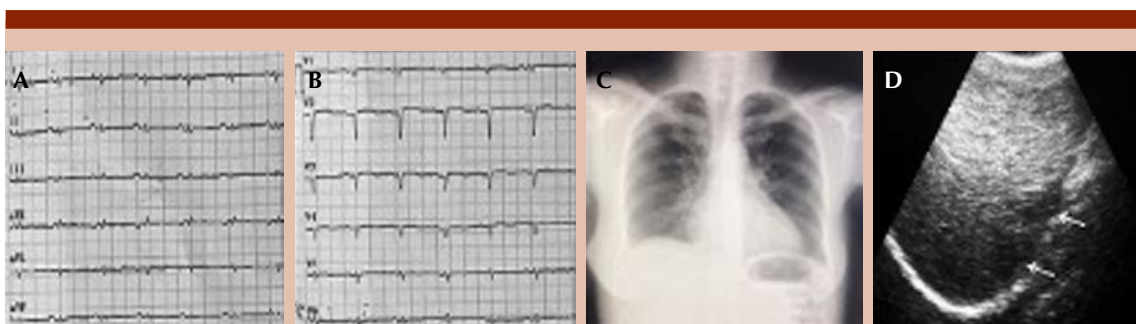


Figura 3. **A y B.** Electrocardiograma con voltaje QRS disminuido, progresión lenta de onda R. **C.** Radiografía de tórax que evidencia borramiento de ángulo costodiafragmático de predominio derecho. **D.** Ultrasonido hepático que muestra hepatomegalia global con ecogenicidad homogénea, sin metástasis.

Cuadro 1. Resultados de laboratorio de la paciente

Hemoglobina	15.2 mg/dL
Hematocrito	44.8%
Plaquetas	229 mil
Leucocitos	7.31
Ácido úrico	8.79 mg/dL
Sodio	138 mmol/mL
Potasio	4.26 mmol/ mL
Fósforo	3.60 mmol/ mL
Cloro	105 mmol/mL
Creatinina	1.29 mg/dL
Examen general de orina	Proteínas: 150 Hemoglobina: 25

Durante su hospitalización se realizaron mediciones de inmunoglobulinas que se encontraban en rangos normales, cadenas ligeras con relación cadenas libres kappa/lambda de 0.18 (0.26-1.65).

En términos clínicos, la paciente se mantenía con tendencia a hipotensión de predominio ortostático, con episodios de bradicardia; el ecocardiograma de control evidenció el ventrículo izquierdo hipertrófico con hipocinesia

generalizada y disfunción sistólica severa (FEVI 22%). **Figura 4**

Se manejó con restricción hídrica, diuréticos y digoxina 0.25 mg IV cada 24 horas con adecuada respuesta; sin embargo, se inició quimioterapia al día 5 de hospitalización con bortezomib a dosis de 0.7 mL vía subcutánea por 2 dosis, talidomida 100 mg/24 horas y terapia de citorreducción con esteroide. La paciente mostró deterioro hemodinámico con bradicardia, hipotensión, deterioro neurológico agudo, lipotimia, edema de las extremidades inferiores 2+ y elevación de creatinina a 1.52 mg/dL, por lo que se inició dosis bajas de dobutamina con mejoría clínica y ecocardiográfica por FEVI al 30% al día 12 y se terminó esquema con bortezomib a completar 4 dosis, egresándose a su domicilio al día 16 de hospitalización.

DISCUSIÓN

La amiloidosis es un término colectivo de diversos grupos de enfermedades raras caracterizadas por el mal plegado de precursores de proteínas; el espectro clínico más frecuente de manifestación es mayor en el sexo masculino comparado con el sexo femenino y la mayoría

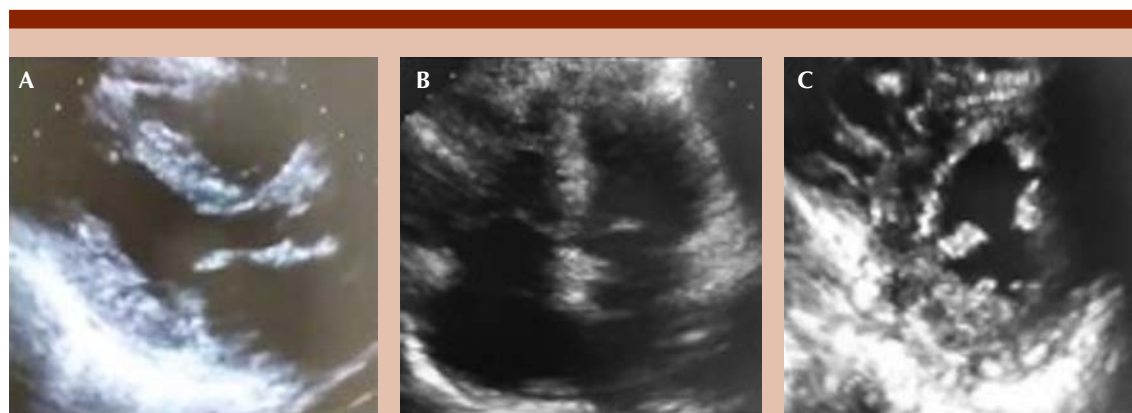


Figura 4. A y C. Ejes largo y corto paraesternal (respectivamente) del ventrículo izquierdo donde se observa engrosamiento e infiltración (puntilleo heterogéneo). B. Vista apical 4 cámaras donde se observa ecogenicidad aumentada en el tabique interventricular.

de los pacientes tienen más de 65 años; algunos estudios reportan inicio desde los 63 años, con aumento de la incidencia a mayor edad.

En este caso se describe la manifestación atípica en una paciente femenina de 51 años, previamente sana, como único antecedente había padecido infección por SARS-CoV-2, resultado de la pandemia de COVID-19 a mediados de diciembre de 2019, con manifestaciones clínicas desde formas leves hasta severas, progresión a SDRA y síndrome multisistémico inflamatorio, que se observa en pacientes que sobrevivieron a COVID-19.

Existe la hipótesis de que la amiloidosis AA fue factor de complicaciones sistémicas posterior a enfermedad por COVID-19, lo que dio lugar a más investigaciones acerca del aumento de riesgo de padecer amiloidosis a través del potenciamiento de la formación de fibrillas de SSA inducido por proteínas de la membrana de SARS-CoV-2 por mecanismos de inestabilidad de hexámeros de SSA al unirse a la proteína SK9 del virus SARS-CoV-2.

Otra manifestación importante es la trombosis microvascular e inflamación resultado de la producción anormal de cadenas ligeras amiloidogénicas monoclonales sobre un fondo de discrasia clonal y depósito amiloide en los vasos sanguíneos; este último mecanismo se ha observado en pacientes con enfermedad crítica por COVID-19 con afección no solo al pulmón, sino también a otros órganos, como el corazón, el hígado y los riñones, misma que se reportó a nivel microscópico en la médula renal, lo que puede explicar la existencia de microtrombosis renal y depósitos de cadenas ligeras en la inmunofluorescencia en la biopsia renal de la paciente, aun sin manifestación renal más común como síndrome nefrótico.

Asimismo los principales órganos afectados son: el corazón, el riñón, el sistema nervioso autó-

no, el aparato gastrointestinal y los tejidos blandos, lo que describe una manifestación clínica heterogénea y difícil de diagnosticar, además de asociarse con manifestaciones simultáneas de amiloidosis de cadenas ligeras con mieloma múltiple; sin embargo, algunos reportes sugieren que solo del 10 al 15% de los pacientes con mieloma múltiple pueden padecer amiloidosis de cadenas ligeras durante el curso de la enfermedad y más del 38% de los pacientes con mieloma múltiple tendrán depósitos ocultos de amiloide de cadenas ligeras. En un estudio prospectivo de 47 pacientes con diagnóstico de amiloidosis de cadenas ligeras 6 meses después de padecer mieloma múltiple, se encontró que la relación de isotipos de cadena ligera de κ a λ en nuestro grupo de estudio ($> 1:2$) es más similar a la observada en la amiloidosis primaria AL (1:3) que en mieloma múltiple (2:1); la paciente tuvo una relación de cadenas libres kappa/lambda de 0.18 (0.26-1.65), lo que respalda la hipótesis de que en los pacientes con mieloma múltiple de cadena ligera o cadena ligera λ el isotipo MM puede implicar mayor riesgo de amiloidosis AL durante el curso de la enfermedad; sin embargo, se desconoce la manifestación primaria o secundaria de amiloidosis de cadenas ligeras.

El pronóstico de los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras depende de la extensión y afección cardíaca, ya que cuando se manifiesta con disfunción cardíaca se ha encontrado una media de supervivencia de alrededor de 6 meses; en la paciente destacó la progresión rápida con insuficiencia cardíaca global, disminución de la clase funcional y fracción de eyección disminuida en menos de 6 meses desde el inicio de los síntomas, lo que subraya la importancia del reconocimiento temprano y sospecha en pacientes pos-COVID-19.

CONCLUSIONES

Si bien la amiloidosis AL se manifiesta en un 15% con mieloma múltiple, y la media de ma-

nifestación es a los 6 meses del diagnóstico de mieloma múltiple, en edades avanzadas y de predominio en el sexo masculino, no se descartan las manifestaciones simultáneas en pacientes con infecciones previas por SARS-CoV-2, y con pronóstico adverso en afección cardíaca severa, por lo que el reconocimiento temprano es clave para la supervivencia del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jana AK, Greenwood AB, Hansmann UE. Presence of a SARS-CoV-2 protein enhances amyloid formation of serum amyloid A. *bioRxiv* 2021; 2021.05.18.444723. doi: 10.1101/2021.05.18.444723.
2. Galkin A. Hypothesis: AA amyloidosis is a factor causing systemic complications after coronavirus disease. *Prion* 2021; 15 (1): 53-55. doi: 10.1080/19336896.2021.1910468.
3. Quock TP. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018; 2 (10): 1046-1053. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016402.
4. Law S, Fontana M, Gillmore JD. Advances in diagnosis and treatment of cardiac and renal amyloidosis. *Cardiol Clin* 2021; 39 (3): 389-402. doi: 10.1016/j.ccl.2021.04.010.
5. Stern LK, Kittleson MM. Updates in cardiac amyloidosis diagnosis and treatment. *Current Oncology Rep* 2021; 23 (4). doi:10.1007/s11912-021-01028-8
6. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Systemic AL amyloidosis: Current approaches to diagnosis and management. *HemaSphere* 2020; 4 (4): e454. doi:10.1097/hs9.0000000000000454.
7. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Hayman SR, Zeldenrust SR, et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85 (3): 232-238. doi:10.4065/mcp.2009.0547.
8. Semerdzhiev SA, Fakhree MAA, Segers-Nolten I, Blum C, Claessens MMAE. Interactions between SARS-CoV-2 N protein and synuclein accelerate amyloid formation. *bioRxiv* 2021; 2021.04.12.439549. DOI: 10.1101/2021.04.12.439549.
9. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2020. doi:10.1002/ajh.25819
10. Tomberli B, Cappelli F, Perfetto F, Olivetto I. Abrupt onset of refractory heart failure associated with light-chain amyloidosis in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2017; 2 (1): 94. doi:10.1001/jamacardio.2016.389.
11. Lee H, Tay J, Duggan P, McCulloch S, Neri P, Bahlis NJ, Jimenez-Zepeda VH. The impact of COVID-19 in the management of AL amyloidosis and immunoglobulin deposition disease: A single-center experience. *Eur J Haematol* 2020; 106 (3): 340-345. doi:10.1111/ejh.13552.
12. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998; 82 (8): 1501-1505.

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.** Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos

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

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

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

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

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

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

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

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

Si tiene dudas puede dirigirse al editor, Dr. Luis Villela, al correo: luisvillela@yahoo.com

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 Vilella 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 and conclusions. Following this, an abstract written in English will be provided.
9. **Abstract.** This is the right translation of the summary to English.
10. **Text.** Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.
 - a) **Introduction.** Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.
 - b) **Material and methods.** Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated

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

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

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

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

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

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

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

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

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

If you have any questions, you can contact the editor, Dr. Luis Vilella, 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

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

NOMBRE

FIRMA

LUGAR: _____ FECHA: _____