

EDITORIAL

- 57 **Hacer lo correcto**
Luis Muñoz-Fernández
- 60 **Pobreza y salud**
Arnoldo Kraus

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 63 **Veinte años de experiencia en trasplantes de células hematopoyéticas en la Clínica Ruiz de Puebla, México**
Gabriela Zamora-Ortiz, Sara Velázquez-Sánchez-De-Cima, Jesús Hernández-Reyes, Jocelyn Vargas-Espinosa, Guillermo J. Ruiz-Delgado, Guillermo J. Ruiz-Argüelles
- 71 **Utilidad del PFA-100 en una población colombiana como método de tamizaje en enfermedad de von Willebrand y trastornos de función plaquetaria**
Milton Alberto Lombana, Gloria Ramos Ramos, Ana Milena Torres

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 78 **Resolviendo el rompecabezas de la trombopoyetina**
Lawrence A. Solberg Jr

ARTÍCULO ESPECIAL

- 84 **El trasplante de células hematopoyéticas número un millón marca la historia de la medicina. La cooperación internacional entre médicos recibe el crédito por este logro**
Dietger Niederwieser

CASOS CLÍNICOS

- 86 **Trombocitopenia persistente parecida a púrpura trombocitopénica inmune asociada al dengue hemorrágico: informe de tres casos**
Carlos S Ron-Guerrero, E Barrera-Chairez, AL Ron-Magaña, JE Razón-Gutiérrez
- 91 **Púrpura trombocitopénica trombótica congénita (síndrome de Upshaw-Schulman). Reporte de caso y revisión de la bibliografía**
Jaime Fragoso-Flores, Evelyn Galo-Hoker, Guillermo J Ruiz-Delgado, Guillermo J Ruiz-Argüelles
- 96 **Respuesta exitosa con CHOP en un paciente con enfermedad de Castleman multicéntrica variedad plasmocítica**
Carlos S Ron-Guerrero, Ana Lucía Ron-Magaña
- 101 **Timoma asociado con aplasia pura de serie roja en una paciente de 78 años de edad. Informe de un caso**
Luis Humberto Cruz-Contreras, Sareni Chávez-Martínez, María Leilanie Arias-González

VOCES DE MÉDICOS Y PACIENTES

- 105 **Aspectos históricos de la medicina en Puerto Rico: la contribución del Dr. Bailey K. Ashford**
Norman Maldonado

CARTA AL EDITOR

- 107 **A propósito de bioética y ética médica**
Felipe de Jesús Flores-Parkman-Sevilla

Revista de Hematología

Volumen 14, abril-junio, 2013

EDITOR

Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES. Puebla, México

COMITÉ EDITORIAL

Álvaro AGUAYO. Ciudad de México, México

Javier BOLAÑOS-MEADE. Baltimore, EUA

Jorge CORTÉS. Houston, EUA

Aurora DE-LA-PEÑA. Ciudad de México, México

Sergio GIRALT. Nueva York, EUA

David GÓMEZ-ALMAGUER. Monterrey, México

Renán A. GÓNGORA-BIACHI. Mérida, México

Bertha IBARRA. Guadalajara, México

José Carlos JAIME-PÉREZ. Monterrey, México

Francesco Lo COCO. Roma, Italia

Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH. Ciudad de México, México

Alejandro MADRIGAL. Londres, Inglaterra

Carlos MARTÍNEZ-MURILLO. Ciudad de México, México

Héctor MAYANI. Ciudad de México, México

Rubén A. MESA. Scottsdale, EUA

José María MORALEDA. Murcia, España

Rubén NIESVIZKY. Nueva York, EUA

Guillermo J. RUIZ-DELGADO. Puebla, México

Arlette RUIZ-de-SAEZ, Caracas, Venezuela

Jesús F. SAN-MIGUEL. Salamanca, España

Luz del Carmen TARIN-ARZAGA. Monterrey, México

Enrique TORRE-LÓPEZ. San Luis Potosí, México

José Francisco TOMAS. Madrid, España

Jorge VELA-OJEDA. Ciudad de México, México

Luis A. VILLELA. Monterrey, México

PRESIDENTE

Dr. Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH

VICEPRESIDENTE

Dr. Ramón RIVAS LLAMAS

SECRETARIA

Dra. Herminia BENÍTEZ ARANDA

TESORERO

Dr. Salvador SILVA LÓPEZ

VOCAL DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

Dr. Erick CRESPO SOLÍS

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dr. Ignacio J. AGUIRRE-AGUIRRE

COORDINADORA ACADÉMICA

Q.F.B. Josefa PIEDRAS ROSS

COORDINADORA ADMINISTRATIVA

Mayra OVIEDO PELL

Revista de Hematología es una publicación trimestral, órgano oficial de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, AC, calle San Francisco 1626-406, colonia Del Valle, México 03100, DF. Teléfono: (55) 55 241112. sitio web: <http://amehac.org>. Registros de título y licitud de contenido, en trámite. Editada, producida y comercializada por: Edición y Farmacia, SA de CV (Grupo Nieto Editores), Calle José Martí Núm. 55, colonia Escandón, México 11800, DF. Teléfono: (55) 56782811. www.nietoeditores.com.mx. Ventas: Georgina González T y Alejandra Nieto S. Diseño y formación: Elidé Morales R. Toda la correspondencia relacionada con el contenido editorial debe dirigirse al editor: Dr. Guillermo J RUIZ-ARGÜELLES, 8B Sur 3710 - Puebla 72530, Pue. Correo electrónico: gruiz1@clinicaruiz.com. Impresa en México.

CONTENIDO

EDITORIAL

- 57 **Hacer lo correcto**
Luis Muñoz-Fernández
- 60 **Pobreza y salud**
Arnoldo Kraus

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 63 **Veinte años de experiencia en trasplantes de células hematopoyéticas en la Clínica Ruiz de Puebla, México**
Gabriela Zamora-Ortiz, Sara Velázquez-Sánchez-De-Ci-ma, Jesús Hernández-Reyes, Jocelyn Vargas-Espinosa, Guillermo J. Ruiz-Delgado, Guillermo J. Ruiz-Argüelles
- 71 **Utilidad del PFA-100 en una población colombiana como método de tamizaje en enfermedad de von Willebrand y trastornos de función plaquetaria**
Milton Alberto Lombana, Gloria Ramos Ramos, Ana Milena Torres

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 78 **La respuesta al rompecabezas de la trombopoyetina**
Lawrence A. Solberg Jr

ARTÍCULO ESPECIAL

- 84 **El trasplante de células hematopoyéticas número un millón marca la historia de la medicina. La cooperación internacional entre médicos recibe el crédito por este logro**
Dietger Niederwieser

CASOS CLÍNICOS

- 86 **Trombocitopenia persistente parecida a PTI asociada al dengue hemorrágico: informe de tres casos**
Carlos S Ron-Guerrero, E Barrera-Chairez, AL Ron-Magaña, JE Razón-Gutiérrez
- 91 **Púrpura trombocitopénica trombótica congénita (síndrome de Upshaw-Schulman). Reporte de caso y revisión de la bibliografía**
Jaime Fragoso-Flores, Evelyn Galo-Hoker, Guillermo J Ruiz-Delgado, Guillermo J Ruiz-Argüelles
- 96 **Respuesta exitosa con CHOP en un paciente con enfermedad de Castleman multicéntrica variedad plasmocítica**
Carlos S Ron-Guerrero, Ana Lucía Ron-Magaña
- 101 **Timoma asociado con aplasia pura de serie roja en una paciente de 78 años de edad. Informe de un caso**
Luis Humberto Cruz-Contreras, Sareni Chávez-Martínez, María Leilanie Arias-González

CONTENTS

EDITORIAL

- 57 **Doing the right thing**
Luis Muñoz-Fernández
- 60 **Poverty and health**
Arnoldo Kraus

ORIGINAL ARTICLES

- 63 **Twenty years of experience with hematopoietic cell transplantation in the Clínica Ruiz, Puebla, Mexico**
Gabriela Zamora-Ortiz, Sara Velázquez-Sánchez-De-Ci-ma, Jesús Hernández-Reyes, Jocelyn Vargas-Espinosa, Guillermo J Ruiz-Delgado, Guillermo J. Ruiz-Argüelles
- 71 **Usefulness of PFA-100 in a Colombian Population, as a Screening Method for Von Willebrand Disease and Function Platelet Disorders**
Milton Alberto Lombana, Gloria Ramos-Ramos, Ana Milena Torres

REVIEW ARTICLE

- 78 **Solving the Puzzle of Thrombopoietin**
Lawrence A. Solberg Jr

SPECIAL ARTICLE

- 84 **One Millionth Blood Stem Cell Transplant Marks Major Medical Milestone: International Cooperation Among Physicians, Scientists Credited for Landmark Achievement**
Dietger Niederwieser

CLINICAL CASES

- 86 **ITP-like persistent thrombocytopenia in dengue hemorrhagic fever: Report of three cases**
Carlos S Ron-Guerrero, E Barrera-Chairez, AL Ron-Magaña, JE Razón-Gutiérrez
- 91 **Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (Upshaw-Schulman Syndrome). Case Report and Review of the Literature**
Jaime Fragoso-Flores, Evelyn Galo-Hoker, Guillermo J Ruiz-Delgado, Guillermo J Ruiz-Argüelles
- 96 **CHOP successful response in a patient with multicentric Castleman's disease variety plasmacytic**
Carlos S Ron Guerrero, Ana Lucía Ron Magaña
- 101 **Case report: Thymoma associated with pure red cell aplasia in a 78 years old female patient**
Luis Humberto Cruz-Contreras, Sareni Chávez-Martínez, María Leilanie Arias-González

VOCES DE MÉDICOS Y PACIENTES

- 105 Aspectos históricos de la medicina en Puerto Rico:
la contribución del Dr. Bailey K. Ashford
Norman Maldonado

CARTA AL EDITOR

- 107 A propósito de bioética y ética médica
Felipe de Jesús Flores-Parkman-Sevilla

VOICES OF DOCTORS AND PATIENTS

- 105 Historical aspects of medicine in Puerto Rico: The
contribution of Dr. Bailey K. Ashford
Norman Maldonado

LETTERS TO THE EDITOR

- 107 On bioethics and medical ethics
Felipe de Jesús Flores-Parkman-Sevilla

Hacer lo correcto

Luis Muñoz-Fernández

La cobardía pregunta: ¿es seguro?

La conveniencia pregunta: ¿es popular?

Y entonces aparece la vanidad y pregunta: ¿es popular?

Pero la conciencia pregunta: ¿es lo correcto?

Y llega el momento en el que uno tiene que adoptar una postura que no es segura, ni políticamente correcta, ni tampoco popular, pero que tiene que adoptarse porque la conciencia nos dice que es lo correcto.

Martin Luther King, Jr.

En las últimas décadas estamos siendo testigos de un cambio sustancial en la manera de tratar el cáncer. Como resultado de años de investigación para conocer los más íntimos detalles del funcionamiento molecular de las células sanas y enfermas y con el impulso formidable propinado por la secuenciación completa del genoma humano, está emergiendo una nueva generación de medicamentos contra el cáncer.

Distintos de los usados tradicionalmente, conocidos como quimioterapia, los nuevos medicamentos son mucho más específicos porque bloquean los pasos críticos de las señales químicas que conducen a la proliferación celular descontrolada, o van dirigidos contra otros procesos que facilitan la prosperidad de las células malignas. Por tanto, sus efectos indeseables sobre las células sanas —el estigma de la quimioterapia tradicional— son mucho menores.

Sin embargo, el precio de estos nuevos medicamentos es tan elevado que los vuelve inaccesibles para un por-

centaje significativo de los pacientes que los necesitan, especialmente en los países menos desarrollados. Basta el ejemplo del imatinib, el primer medicamento de este tipo que se usa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Cuando salió al mercado en 2001, su costo oscilaba alrededor de los 30 mil dólares anuales. En la actualidad, este costo se ha triplicado.

Eso es, por lo menos, lo que ha señalado un grupo de más de 100 expertos hematólogos de todo el mundo en un comunicado conjunto que han publicado en la versión electrónica de la revista *Blood*, órgano oficial de la Asociación de Hematología de los Estados Unidos de Norteamérica (American Society of Hematology), el pasado mes de abril (<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/early/2013/04/23/blood-2013-03-490003.full.pdf>).

Me enteré del comunicado al leer un artículo que el periódico español *El País* publicó el pasado sábado 27 de abril. El título captó de inmediato mi atención: “120 expertos mundiales alertan del precio de las terapias contra el cáncer.” (http://sociedad.elpais.com/sociedad/2013/04/26/actualidad/1366986868_182406.html). Lo publicado en *El País* hacía eco de lo que un día antes habían publicado a su vez rotativos norteamericanos tan importantes como *The New York Times* y *The Washington Post*.

El comunicado publicado en *Blood* se titula “El precio de los medicamentos para la leucemia mieloide crónica, reflejo de los costos inadmisibles de los medicamentos

Jefe del servicio de Anatomía Patológica. Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Galeana Sur 465, Aguascalientes, 20230 Ags. cajal61@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Muñoz-Fernández L. Hacer lo correcto. Rev Hematol Mex 2013;14:57-59.

www.nietoeditores.com.mx

contra el cáncer: una perspectiva de los expertos en leucemia granulocítica crónica.” [*Price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML), reflection of the unsustainable cancer drug prices: from a perspective of CML experts*]. El autor principal es el doctor Hagop Kantarjian, jefe del Departamento de Leucemia del Hospital MD Cancer Center en Houston, Texas y suscriben el artículo más de cien hematólogos de Estados Unidos, Europa y Rusia, América Latina (incluyendo siete mexicanos), Australia y Asia, Oriente Medio y África.

Los autores contraponen dos doctrinas económicas en relación con el costo de los productos en general. Por un lado está la doctrina del *Justum Pretium* (precio justo), relativa al valor justo de los productos o mercancías, que pugna, por motivos morales, para que el precio sea un reflejo fiel del valor. Por otro lado, está la doctrina del libre mercado, que fija los precios de acuerdo con las leyes del mercado (la oferta y la demanda). Se puede aducir el argumento de que en aquello que afecta a la salud y la vida de los individuos, lo que debe prevalecer por razones morales es la doctrina del precio justo. En cambio, cuando los productos no sean esenciales para conservar la vida o abatir el sufrimiento, es adecuado que sus precios los fije el mercado.

En 2012, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, o FDA) aprobó tres nuevos medicamentos para la leucemia granulocítica crónica: bosutinib, ponatinib y omacetaxina. Sin embargo, su precio es estratosférico. Los 12 medicamentos para varios tipos de cáncer aprobados por la FDA en 2012 tienen un precio que supera los 100 mil dólares anuales y los precios de los medicamentos contra el cáncer, en general, se han duplicado en la última década. El grupo de expertos en leucemia granulocítica crónica considera que este precio tan elevado puede impedir que los pacientes necesitados tengan acceso a estos medicamentos. También piensa que el precio de estos medicamentos puede poner en riesgo la viabilidad de los sistemas nacionales de salud en varios países.

No se discute el hecho de que la investigación y el descubrimiento de nuevos medicamentos tengan una recompensa económica para las compañías que invierten en su desarrollo. Las compañías farmacéuticas señalan que el desarrollo de un nuevo medicamento para el cáncer les cuesta alrededor de mil millones de dólares, cifra cuestionada por varios expertos cuyos cálculos más

conservadores la colocan entre los 60 y 90 millones de dólares. En esos mil millones de dólares, las compañías incluyen el costo de los medicamentos que no llegaron a ser aprobados y gastos adicionales como la realización de los ensayos clínicos necesarios para conseguir la aprobación, los bonos, salarios, infraestructura, publicidad, etc. Todo ello incrementa sustancialmente el costo final del nuevo medicamento.

El que los precios de los medicamentos contra el cáncer varíen sustancialmente según las áreas geográficas y los países es un indicador de que estos precios están determinados más por los factores geopolíticos y socioeconómicos, que por el costo real de su desarrollo en la industria farmacéutica. En Estados Unidos alcanzan los precios más elevados, lo que incide claramente en el costo tan alto de su sistema de salud. En cambio, en Europa, estos mismos medicamentos son más baratos. En varios países que tienen economías emergentes, como es el caso de México, se ha impulsado el trasplante de médula ósea como tratamiento de la leucemia granulocítica crónica, ya que resulta más económico que el uso de los nuevos medicamentos.

¿Qué es lo que determina el “precio justo” moralmente justificable, de un medicamento contra el cáncer? Un precio justo debe ser aquel que a la compañía farmacéutica le permita mantener una economía saludable sin incurrir en abusos que le reporten ganancias inmorales. Ya está demostrado que la esperanza de que las leyes del libre mercado fijen precios justos por medio de la competencia entre diversas compañías fabricantes es un espejismo, ya que estas compañías suelen coludirse manteniendo precios muy elevados, lo que representa una especie de “monopolio colectivo” en perjuicio de los enfermos y de los sistemas nacionales de salud.

En relación con la expiración de las patentes y la introducción de medicamentos genéricos, no deja de llamar la atención lo expresado por el doctor Eduardo Olavarría, jefe del Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario de Navarra: “La patente del imatinib caduca en tres años. Saldrán genéricos y su precio rondará el 10% del actual. Aún así, las compañías farmacéuticas ganarán dinero.” Eso da una idea cabal de las enormes ganancias que hoy por hoy obtienen estas empresas de la industria farmacéutica.

De todo lo dicho, lo más valioso para mí es la valiente postura adoptada por este centenar largo de médicos hematólogos “varios de ellos ligados a investigaciones

patrocinadas por la propia industria farmacéutica” para defender a los pacientes y a los sistemas nacionales de salud. Así lo declaran en la parte final del comunicado:

Como médicos, seguimos el Juramento Hipocrático que manda “Primum non nocere”, “Lo primero (y por encima de todo) es no hacer daño”. Creemos que los precios inaceptables de los medicamentos para tratar la leucemia granulocítica crónica y otras formas de cáncer están lesionando a los pacientes. Abogar para que estos precios bajen es una necesidad para salvar las vidas de aquellos que no pueden pagarlos. Los precios de los medicamentos para el cáncer y otras enfermedades entrañan aspectos socio-políticos complejos que exigen atención inmediata, lo que requerirá la necesidad de tomar en cuenta muchos factores y protagonistas: la FDA y otras agencias reguladoras del gobierno; cambios en la legislación; las leyes de patentes; numerosas agencias reguladoras de Estados Unidos y de otros países; oficinas de protección de los seres humanos

sujetos a protocolos de investigación (OHRP, por sus siglas en inglés); el papel de los abogados y las organizaciones de investigación por contrato (CROSS, por sus siglas en inglés) en el incremento del costo de la investigación clínica; los grupos de defensa de los pacientes; la regulación y la burocracia excesivas; los beneficios económicos de los médicos, los hospitales y las farmacias, las compañías de seguros, las compañías farmacéuticas, etc. Proponemos empezar a dialogar organizando reuniones periódicas regulares, incluyendo a todas las partes involucradas, para abordar las razones que están detrás de los precios tan elevados de los medicamentos para el cáncer y ofrecer así soluciones para reducirlos.

En el caso de la leucemia granulocítica crónica y de otros cánceres, creemos que los precios de los medicamentos deben reflejar de manera objetiva la medida del beneficio que ofrecen y no deben tener un valor que dañe a nuestros pacientes y sociedades.

Pobreza y salud

Arnoldo Kraus¹

No recuerdo quién fue el atinado político que dijo: “México, país de sexenios”. La frase vieja, así lo dicta mi memoria, no es vieja: basta escrutar la situación del país para diagnosticar. Lo hecho, y lo no hecho, sexenio tras sexenio, se sepulta tan pronto como se inaugura una nueva era. La continuidad se mide por cifras: más de la mitad de la población se encuentra en situación de pobreza o de pobreza extrema.

La falta de continuidad y la ausencia de diálogo entre quienes terminan y quienes inician es uno de los grandes lastres de nuestro país. No hay rubro donde la mediocridad política representada por la fractura entre uno y otro gobierno no sea evidente. La salud es uno de ellos.

Ser pobre y sano no es imposible pero es casi imposible. Los pobres no viven de palabras, viven de realidades y perviven pese a sus realidades. La realidad de la pobreza conlleva mermas mentales y físicas; algunas son mortales, otras acortan la vida, muchas disminuyen la calidad de vida y la mayoría impide seguir el ritmo de la competencia. Los pobres son pobres porque la miseria excluye: educación, agua potable, vivienda digna, salud, transporte adecuado, áreas verdes aledañas al hogar son bienes ajenos a las clases pobres y recursos impensables para las personas en condiciones de miseria. Sin esos elementos los pobres son cada vez más pobres; sin esos beneficios los hijos de pobres serán más pobres y su vida un rompecabezas im-

posible de ensamblar: sin piezas suficientes no es posible vivir dignamente ni competir.

En octubre de 2012, dieciocho profesionistas mexicanos, la mayoría médicos, publicaron en *The Lancet* (2012; 380:1259-1279), revista médica imprescindible, el artículo: *The quest for universal health coverage: Achieving social protection for all in Mexico*. Meses antes, en octubre, los editores de la revista, en atención a informaciones previas con respecto a los logros del Seguro Popular dedicaron un editorial cuyo título es tan lamentable como desafortunado: *Mexico: Celebrating Universal Health Coverage (The Lancet 2012;380:622)*.

Felipe Calderón, ahora expatriado, quizás no *motu proprio*, siempre consideró que la joya de su mandato fueron los logros alcanzados en salud y, especialmente, el enorme número de afiliados al Seguro Popular. Aunque se encuentra en Harvard, seguro sigue las noticias con respecto a la joya de su corona; bueno sería conocer su opinión al respecto.

Entre 2003 y 2012, explican los investigadores, se incorporaron 50 millones de personas al Seguro Popular; gracias a ese logro, siempre de acuerdo con los autores, México logró inscribirse entre las naciones donde la protección social y la cobertura en materia de salud alcanzaron nivel universal. Todos los firmantes del artículo han pertenecido o pertenecen a la Secretaría de Salud, a organismos gubernamentales, o a agencias fundamentales en el rubro salud. Todos son miembros sobresalientes del ámbito médico de nuestro país.

La investigación detalla los logros obtenidos en los últimos nueve años, tiempo de la dupla Fox-Calderón. De acuerdo con los autores, “la proporción de la población que vive en pobreza disminuyó entre 2000 y 2010”, lo que, aunado a la continuidad y fortalecimiento del Seguro

¹ Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. samuelweisman@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Kraus A. Pobreza y salud. Rev Hematol Mex 2013;14:60-62.

Popular, ha mejorado el acceso a los servicios de salud y disminuido la frecuencia de gastos catastróficos en salud, sobre todo en las clases pobres.

Esas cifras, y ese optimismo, deben confrontarse con la información emitida en 2012 por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía y por el Consejo Nacional para la Evaluación de la Política Social. De acuerdo con esos organismos cada día mueren 23 mexicanos por complicaciones secundarias a desnutrición, y 21 millones de personas padecen hambre.

Aunque todos piensan que ni Kafka ni Breton ni Apollinaire son mexicanos, es muy probable que algunas simientes de tan notables pensadores sean mexicanas: ¿cómo es posible un divorcio de tal magnitud?, quienes hablan de cobertura universal en salud ¿no hablan con quienes afirman que en México el hambre es epidemia?, quienes publicitan logros tan impresionantes como cobertura social y salud universal ¿desconocen que es incorrecto hablar de salud universal cuando hambre, higiene deficiente, falta de agua potable y vivienda digna son agravios frecuentes?

Problema fundamental, a nivel mundial, es el acceso a servicios de salud adecuados y funcionales. Son muy pocas las naciones que ofrecen a todos sus connacionales ese servicio y protección, que de acuerdo con la Constitución de la Organización Mundial de la Salud, es “uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social” y que para los investigadores mexicanos en salud constituyen “las bases éticas de la reformas mexicanas”.

Afirmar que en México la protección social y en salud es universal es equivocado. Dentro de una miríada de inquietudes destaco algunas: ¿cuentan con suministros médicos y tecnológicos adecuados los centros del Seguro Popular?, ¿ofrecen horarios suficientes?, ¿cuántos afiliados del Seguro Popular no recogieron sus credenciales?, ¿en el Seguro Popular se refiere oportunamente a los pacientes que lo requieran a centros hospitalarios?, ¿esos centros cuentan con disponibilidad y parafernalia médica suficiente para acoger a esos enfermos?, ¿hay seguimiento de los pacientes que acuden al Seguro Popular?, ¿funcionan adecuadamente los centros del Seguro Popular en la sierra de Puebla, en el Valle del Mezquital, en la Oaxaca profunda? Las preguntas previas deben responderse atendiendo a la realidad socioeconómica de la población. Regreso al problema del hambre.

Se calcula que en 2012 la población en situación de pobreza era de 60 millones, de los cuales 21 millones pervivían en extrema pobreza (alimentaria). La mitad de esa población son niños; en ese grupo, la prevalencia de desnutrición crónica es del 12.5% entre quienes viven en ciudades y 37.4% en indígenas. Hablar de salud universal y no referirse a esas cifras, y a otras carencias —falta de agua potable, escasez de viviendas, contaminación ambiental—, es irresponsable. Sorprenderse y cuestionar es obligado: ¿es posible hablar de salud universal en un país donde más de la mitad de la población vive en condiciones de pobreza o de miseria?

Al inicio del nuevo sexenio algunos de los nuevos actores han resaltado las fallas y mala calidad del Seguro Popular. Gabriel O’Shea Cuevas, responsable de la Comisión Nacional para la Protección Social en Salud, manifestó en marzo de 2013: “Los gobiernos panistas se preocuparon más por afiliar al mayor número de personas al Seguro Popular que por atender a la par el desarrollo y la infraestructura de salud en los estados” y, tras criticar el término cobertura universal, agregó: “el programa es sólo una aseguradora, no tiene médicos, ni hospitales, ni infraestructura”... “es una compañía de seguros que tiene una póliza para sus afiliados con un catálogo de enfermedades que cubre, pero con un reducido número de hospitales para dar servicio”.

A su vez, Luis Rubén Durán Fontes, subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud, emitió el siguiente diagnóstico: “Saturación de los servicios de salud federales, construcción de hospitales que operan al 60% y un problema laboral que implica a 65 mil médicos y enfermeras, son algunas de las herencias que la anterior administración dejó con el Seguro Popular”; remató asegurando: “En los últimos tres años, la afiliación desmedida de ciudadanos al Seguro Popular saturó los servicios de salud, tanto federales como estatales, por una falta de planeación y provocó que se abrieran nuevos hospitales sin importar que ahora operen a la mitad de su capacidad por falta de personal médico, infraestructura y recursos para su mantenimiento”.

Last but not least, Lazaro Mazón Alonso, secretario de salud en Guerrero, denunció, en abril de 2011, que de los 900 centros de salud, 400 habían dejado de funcionar y al resto les faltaban medicamentos. “No sabemos, comentó Mazón, cuánto nos va a costar reactivarlos. Los de La Montaña y la Costa Chica dejaron de funcionar porque no hay personal

médico ni medicinas. Para ponerlos a funcionar tenemos que esperar a que lleguen los recursos del Seguro Popular”.

“México, país de sexenios”, comentó décadas atrás un político. Las cifras alegres sobre la salud de los mexicanos, fuente de orgullo de muchos funcionarios durante los sexenios previos, no parecen ser veraces. Es una pena la falta de continuidad. Es una tragedia afirmar que en

nuestro país se ha logrado la cobertura universal en salud. *The Lancet* es una gran revista. Sus editores también. Bien harían los responsables de la revista, como suele hacerse en ciencia, en acudir y valorar el nivel de eficacia del Seguro Popular en Chiapas o Zacatecas. Después de hacerlo, retirarían, (creo), el editorial *Mexico: Celebrating Universal Health Coverage*.

Veinte años de experiencia con trasplantes de células hematopoyéticas en la Clínica Ruiz de Puebla, México

Gabriela Zamora-Ortiz,^{1,2} Sara Velázquez-Sánchez-De-Cima,^{1,3} Jesús Hernández-Reyes,^{1,4} Jocelyn Vargas-Espinosa,^{1,3} Guillermo J Ruiz-Delgado,^{1,3,5} Guillermo J. Ruiz-Argüelles^{1,2,3,5}

RESUMEN

Antecedentes: hoy día el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un recurso terapéutico imprescindible en la práctica moderna de la medicina.

Objetivo: describir el tipo y cantidad de trasplantes efectuados en la Clínica Ruiz de Puebla en el periodo 1993-2013.

Material y métodos: estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal efectuado con base en la revisión de los expedientes de todos los pacientes trasplantados en la Clínica Ruiz de Puebla, de mayo de 1993 a febrero de 2013. Se elaboró una base de datos según el tipo de trasplante autólogo y alogénico. Criterios de selección: expedientes con información completa del paciente, padecimiento de base, tipo y fecha de trasplante. Criterios de exclusión: expedientes extraviados. Se integró un grupo de trasplantes de células hematopoyéticas autólogas y otro de trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas, independientemente de la fuente de células madre.

Resultados: entre mayo de 1993 y febrero de 2013 se realizaron 131 trasplantes autólogos y 163 alogénicos.

Conclusiones: el programa de trasplantes de la Clínica Ruiz de Puebla, cuyo componente alogénico se ha desarrollado paralelamente al programa de trasplantes del Hospital Universitario de Nuevo León, ha estado funcionando de manera ininterrumpida desde hace 20 años y en él se han trasplantado más de 300 pacientes. Los resultados a largo plazo son similares a los de otros programas de trasplante hematopoyético, pero los costos de los procedimientos son considerablemente menores que los de los trasplantes que emplean esquemas convencionales.

Palabras clave: Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Clínica Ruiz, programa de trasplante de células hematopoyéticas, trasplantes autólogos, trasplantes alogénicos.

ABSTRACT

In the Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, located within the Clínica RUIZ, an hematopoietic stem cell (HSC) transplant program was started on May, 1993. Between that date and February 2013, a total of 301 HSC transplants have been done. Special emphasis has been placed in making affordable the HSC transplantation procedures to patients living in underprivileged circumstances. This program is currently the largest private practice transplant program in the country and, being a "twin" HSC transplant program with that of the Hospital Universitario de Nuevo León in Monterrey, México, more than 100 publications in both domestic and foreign peer-reviewed journal have been produced. The simplification of the grafting procedures has resulted in a substantial decrease of the costs. The median cost of an autograft in the program is 15 000 USD, whereas the median cost of the allograft is 20 000 USD. The program reports to several both domestic and international registries: To the Secretaría de Salud del Estado de Puebla, the Centro Nacional de Trasplantes, the Center for International Blood and Marrow Transplant Registry (CIBMTR), to BMT Infonet and to Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT). The long term-results of both the autografts and allografts conducted in this program are similar to those informed from other bone marrow transplantation programs, both in México and abroad.

Key words: Hematopoietic stem cell (HSC) transplant program, Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Clínica Ruiz, autografts, allografts.

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.

² Universidad de las Américas Puebla.

³ Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

⁴ Universidad del Valle de México. Villahermosa, Tabasco.

⁵ Laboratorios Clínicos de Puebla.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz-Argüelles. Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. 8B Sur 3710. Puebla 72530, Puebla, México
gruiz1@clinicaruiz.com

Recibido: abril 2013

Aceptado: mayo 2013

Este artículo debe citarse como: Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez-De-Cima S, Hernández-Reyes Vargas-Espinosa J, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Veinte años de experiencia con trasplantes de células hematopoyéticas en la Clínica Ruiz de Puebla, México. Rev Hematol Mex 2013;14:63-70.

www.nietoeditores.com.mx

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un recurso terapéutico imprescindible en la práctica moderna de la medicina. Edward Donnall Thomas fue quien primero realizó un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en 1956 y en 1980 Ricardo Sosa Sánchez efectuó el primer trasplante de médula ósea en México, apoyado por sus colaboradores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México. El 5 de mayo de 1993 en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, ubicado dentro de la Clínica Ruiz, se inició un programa de trasplantes de células hematopoyéticas; desde entonces y hasta el 28 de febrero de 2013 se habían efectuado 301 trasplantes de células hematopoyéticas autólogas y alogénicas, incluidas las células placentarias y células haploidenticas, lo que convirtió a este programa en el más grande a nivel privado en todo el país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal efectuado con base en la información asentada en los expedientes de todos los pacientes trasplantados en la Clínica Ruiz de Puebla, de mayo de 1993 a febrero de 2013. *Criterios de selección:* expedientes con información completa del paciente, padecimiento de base, tipo y fecha de trasplante. *Criterios de exclusión:* expedientes extraviados. El grupo de estudio se dividió en dos: 1) trasplantes de células hematopoyéticas autólogas y 2) trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas, independientemente de la fuente de células madre, pudiendo ser hermano HLA idéntico o compatible, células placentarias o células alogénicas haploidenticas. En la base de datos también se incluyeron: número de identificación, nombre completo, género, edad, padecimiento de base, fecha de trasplante, tipo de trasplante, estado al trasplante, estado actual a la fecha de corte del estudio.

Los trasplantes autólogos se hicieron con el método simplificado de células obtenidas de sangre periférica, conservadas sin congelación a 4°C, y los trasplantes alogénicos se efectuaron con células periféricas alogénicas y el “método mexicano” de acondicionamiento no ablativo. Los detalles de estos métodos están descritos en las publicaciones respectivas.

RESULTADOS

Entre mayo de 1993 y febrero de 2013 en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla se efectuaron 301 trasplantes de células hematopoyéticas totipotenciales.

a) *Trasplantes autólogos*

El 5 de mayo de 1993 se efectuó, en la Clínica Ruiz de Puebla, el primer trasplante de células hematopoyéticas autólogas¹ siguiendo un método simplificado para obtener y almacenar las células hematopoyéticas sin necesidad de criopreservación.²⁹ Desde entonces y hasta el 28 de febrero de 2013 se habían realizado 131 trasplantes autólogos a enfermos con diversos diagnósticos de base: 52 con mieloma múltiple, 44 con leucemias agudas, 23 con linfomas, 8 con otras neoplasias, 3 con amiloidosis y 1 con esclerosis múltiple. Hubo 35 pacientes con leucemias agudas, 16 con linfomas, 4 con leucemias crónicas, 7 con neoplasias no hematológicas y un caso de esclerosis múltiple. Las características sobresalientes del método aplicado son: la conducción extrahospitalaria de los injertos, el empleo de células hematopoyéticas sin necesidad de congelarlas y el abatimiento de los costos del procedimiento, que en promedio es de 10 mil dólares americanos.²⁹

b) *Trasplantes alogénicos*

El 1 de marzo de 1996 se llevó a cabo el primer trasplante de células hematopoyéticas alogénicas en la Clínica Ruiz de Puebla, con un esquema de acondicionamiento convencional hasta el 18 de enero de 1999, que se cambió a un método de intensidad reducida, similar al efectuado en el Hospital Universitario de Nuevo León, con la ventaja de no ser mieloablativo.¹⁰ Hasta el 28 de febrero de 2013 se habían realizado 163 trasplantes alogénicos, de los que 20 fueron de células placentarias. Los padecimientos de base de este grupo de pacientes trasplantados fueron: 13 síndromes mielodisplásicos, 87 leucemias agudas, 29 leucemias crónicas, 16 linfomas, 6 casos de mieloma múltiple, 1 talasemia beta, 4 neoplasias no hematológicas, 4 mielofibrosis, 1 síndrome de Blackfan-Diamond, 1 hemoglobinuria paroxística nocturna y 1 síndrome de Hunter. Las características sobresalientes del método aplicado son: conducción extrahospitalaria de los trasplantes, esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida, baja morbi-

lidad y mortalidad de los procedimientos, disminución de la incidencia y gravedad de la enfermedad injerto contra huésped y menos transfusiones de hemoderivados y de factores de crecimiento, lo que influye en el abatimiento de los costos del procedimiento a un promedio de 20 mil dólares americanos.

La curva de distribución de frecuencias acumuladas de los trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas autólogas y alogénicas se señala en la Figura 1. Es notable el aumento importante en el número de trasplantes alogénicos a partir del año 2003, con una proporción calculada de 1.3 trasplantes alogénicos por cada trasplante autólogo.

La Figura 2 muestra, comparativamente, la supervivencia en meses de los pacientes con trasplantes autólogos o alogénicos. En el caso de los trasplantes autólogos la mediana de supervivencia no se ha alcanzado y es mayor de 220 meses, con supervivencia a 220 meses de 60%. En el caso de los trasplantes alogénicos la supervivencia a 161 meses es de 40%. El Cuadro 1 resume las indi-

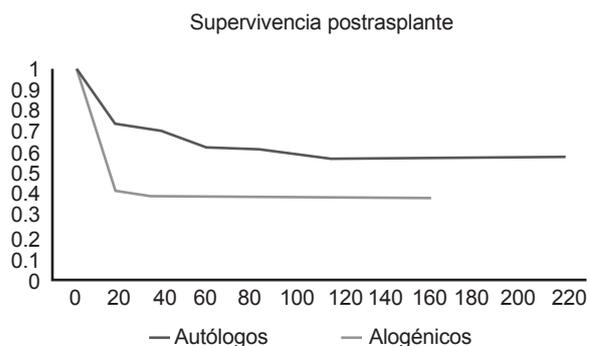


Figura 2. Supervivencia en meses posterior al trasplante de células hematopoyéticas autólogas o alogénicas de los pacientes trasplantados en la Clínica Ruiz de Puebla entre 1993 y 2013

caciones de los trasplantes en esta experiencia, donde queda claro que la indicación más común para trasplantes autólogos es el mieloma múltiple y para trasplantes alogénicos la leucemia aguda. Los resultados a largo plazo

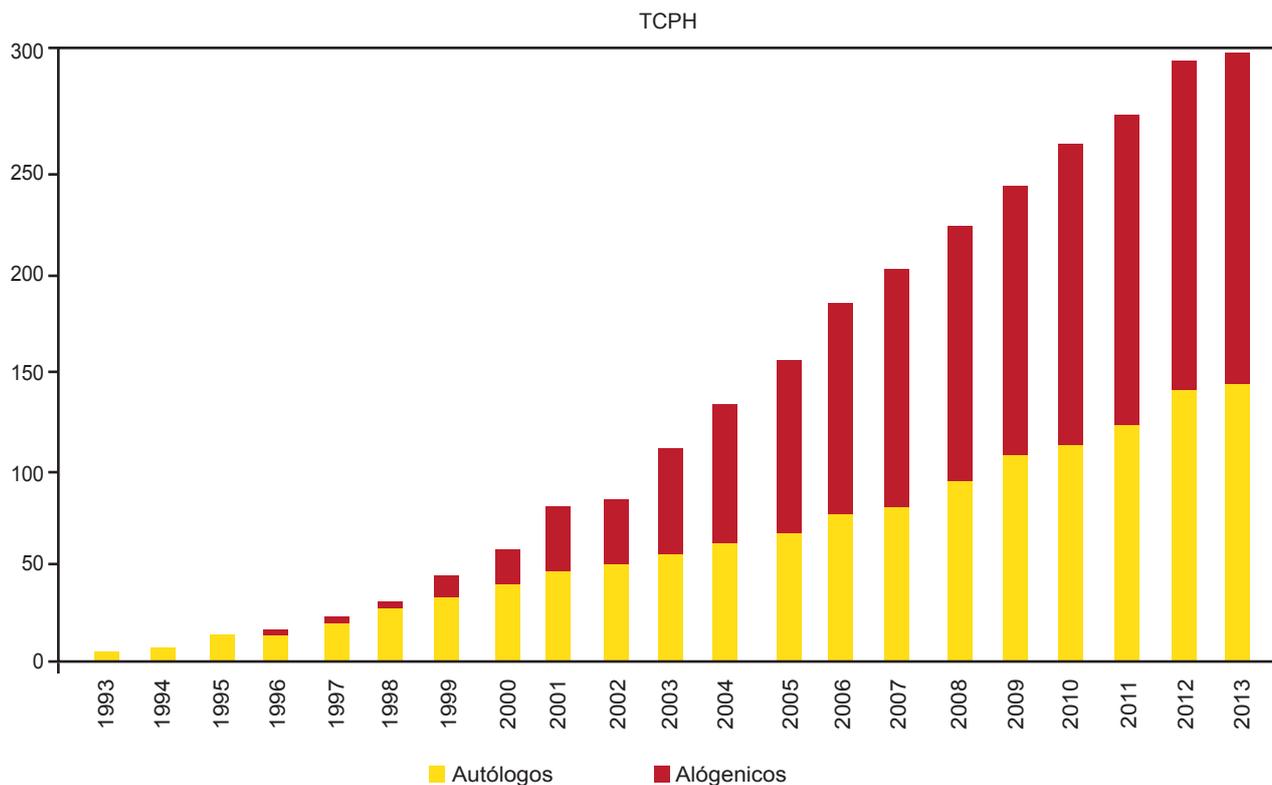


Figura 1. Frecuencias acumuladas de los trasplantes autólogos y alogénicos efectuados en la Clínica Ruiz de Puebla entre 1993 y 2013.

Cuadro 1. Diagnósticos del total de pacientes trasplantados en la Clínica Ruiz de Puebla.

TMO ALOGENICOS		TMO AUTOLOGOS	
Diagnóstico	Pacientes	Diagnóstico	Pacientes
LAL	42	MM	53
LAM	40	LAL	22
LGC	28	LAM	22
SMD	14	LH	14
LNH	10	LNH	9
LH	6	Ca Mama	4
Otros	25	Otros	12
Total	165	Total	136

LAL: Leucemia linfoblástica aguda; LAM: Leucemia mieloide aguda; LGC: Leucemia granulocítica crónica; SMD: Síndrome mielodisplásico; LNH: Linfoma no Hodgkin; LH: Linfoma Hodgkin; MM: Mieloma múltiple; Ca Mama: Cáncer de mama.

de este programa de trasplantes dependen, también, del tipo de padecimiento por el que se indican. Los mejores resultados de los trasplantes autólogos se han obtenido en pacientes con mieloma múltiple, en tanto que los mejores resultados de los trasplantes alogénicos se han conseguido en pacientes con leucemia granulocítica crónica o con hipoplasia medular.

DISCUSIÓN

De acuerdo con el número de trasplantes hematopoyéticos y de habitantes de países desarrollados se calculó que en México se realizan menos de 10% de los trasplantes de células hematopoyéticas que debieran hacerse. Esto significa que, por diversas razones, a más de 90% de los pacientes que requieren un trasplante hematopoyético se les está negando el acceso a este recurso terapéutico. Las modificaciones efectuadas a los métodos para ejecutar trasplantes de células hematopoyéticas autólogas o alogénicas, al abaratar el costo de los procedimientos, han permitido trasplantar a más pacientes en México y, en consecuencia, hacer este recurso terapéutico accesible a mayor número de pacientes en países con economías restringidas.

A pesar de que los resultados a largo plazo de nuestro programa de trasplantes son similares a los de programas convencionales, muchos colegas critican negativamente los métodos que hemos desarrollado para trasplantar las células hematopoyéticas autólogas y alogénicas. Esta conducta contrasta con la de quienes han aplicado nuestros

métodos y reproducido nuestros resultados en diversos sitios del país y en otros países: Egipto, Brasil, Colombia, Cuba, Venezuela. Con el análisis de nuestros resultados hemos podido publicar, *in extenso*, más de 80 trabajos en revistas con revisión por pares nacionales y extranjeras; esta lista de publicaciones se incluye en las referencias, en las que no aparecen los resúmenes de ponencias publicados en revistas también con revisión por pares.

Nuestro programa registra sus procedimientos en la Secretaría de Salud del Estado de Puebla, en el Centro Nacional de Trasplantes, en el *Center for International Blood and Marrow Transplant Registry (CIBMTR)*, en *BMT Infonet* y en la *Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT)*. Los datos del programa han sido útiles para nutrir estas bases de datos y han contribuido a contabilizar los trasplantes hematopoyéticos en todo el mundo, que suman más de un millón.

De los hallazgos publicados en 20 años se han obtenido reconocimientos nacionales e internacionales de diversas instituciones mexicanas y extranjeras: la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH), la Academia Nacional de Medicina, la Fundación Mexicana para la Salud, el Instituto CARSO, la *American Society of Bone Marrow Transplantation*, la Clínica Mayo de Rochester y de Jacksonville, la *Florida Association of Clinical Oncology*, la *International Society of Hematology*, etc.

En el caso de los trasplantes autólogos, las características sobresalientes de nuestro programa son: la reducción de costos porque el procedimiento es extrahospitalario, la no congelación de las células hematopoyéticas antes de reinfundirse a los pacientes, el uso de células periféricas y complicaciones infecciosas menos frecuentes y graves que los trasplantes hospitalarios.

Por lo que se refiere a los trasplantes alogénicos, las características sobresalientes de nuestro programa son: menores costos porque el procedimiento es extrahospitalario, uso de células periféricas, acondicionamiento con fármacos accesibles y disponibles en nuestro país, mortalidad a 100 días baja, menor incidencia y gravedad de la enfermedad de injerto contra huésped y menor frecuencia y gravedad de infecciones que los trasplantes en ambiente hospitalario y menor incidencia de segundas neoplasias y de daño renal.

En resumen, el programa de trasplantes de la Clínica Ruiz de Puebla, cuyo componente alogénico se ha desarrollado paralelamente al programa de trasplantes del

Hospital Universitario de Nuevo León, ha funcionado de manera ininterrumpida desde hace 20 años y se ha trasplantado a más de 300 pacientes. Los resultados a largo plazo son similares a los de otros programas de trasplante hematopoyético, pero los costos de los procedimientos son considerablemente menores que los de los trasplantes que emplean esquemas convencionales. Por ello, ha sido posible trasplantarle células hematopoyéticas a mayor número de pacientes en el país. Además, el programa ha contribuido a la actividad académica de esta rama de la especialidad en nuestro país.

REFERENCIAS

- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Alemán-Hoey DD, Arizpe-Bravo D, Marín-López A, Ocejo-Rodríguez A. Auto-trasplante en leucemia aguda de células totipotenciales movilizadas con filgrastim. *Rev Invest Clín Méx* 1993;45:479-480.
- 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;48:100-103.
- Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Piñeiro LA. Dos casos de trasplante heterólogo con sangre periférica. *Rev Invest Clin Méx* 1997;49:41-5.
- 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;58:161-164.
- Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Arizpe-Bravo D, Marín-López A. Non-cryopreserved unmanipulated hematopoietic peripheral blood stem cell autotransplant program: Long term results. *Arch Med Res* 1999;30:380-384.
- 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;25:131-133.
- 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;138:235-239.
- 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;66:241-244.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B, Abreu-Díaz G, Bravo G, Jaime-Pérez JC. Features of the engraftment of allogeneic hematopoietic stem cells using reduced-intensity conditioning regimens. *Leukemia Lymphoma* 2001;42:145-150.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, López-Martínez B. Editorial: ¿Por qué se están haciendo los minitrasplantes de médula ósea? *Rev Invest Clín Méx* 2001;53:110-111.
- 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 Méx* 2001; 2:9-11
- Ruiz-Argüelles GJ. Simplification, not demystification nor trivialization of stem cell transplantation. *Haematologica* 2001;86:E07.
- 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;7:95-99.
- 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. *Leukemia Lymph* 2002;43:1509-1511.
- Ruiz-Argüelles GJ. Resultados del protocolo mexicano (Monterrey/Puebla) para llevar a cabo trasplantes alogénicos no mieloablativos (TANM). *Gac Méd Mex* 200; 138 (Suppl 1): S139-S141.
- 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: 894-896
- Ruiz-Argüelles GJ. Allogeneic stem cell transplantation using non-myeloablative conditioning regimens: Results of the Mexican approach. *Int J Hematol* 2002;76 (Suppl 1): 376-379.
- 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;4:233-235
- 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;9:157-161.
- 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;34:242-245.
- Ruiz-Argüelles GJ. Trasplante alogénico no mieloablativo (TANM): la experiencia de Puebla y Monterrey. *Gac Méd Méx* 2003;139(Suppl 2): S151-S154.
- Ruiz-Argüelles GJ. Actualidades en el trasplante de células progenitoras: Rompiendo dogmas. *Gac Méd Méx* 2003;139 (Suppl 2):S154-S156.

23. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Rivadeneyra L. Results of an autologous non-cryopreserved, unmanipulated peripheral blood hematopoietic stem cell transplant program: A single institution, 10-year experience. *Acta Haematologica* 2003;110:179-183.
24. Ruiz-Argüelles GJ. Non-myeloablative bone marrow transplantation. *Arch Med Res* 2003;34:554-557.
25. 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.
26. 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 patients with acute myelogenous leukemia eligible for conventional allografting: A prospective study. *Leukemia Lymphoma* 2004;45:1191-1195.
27. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Breaking dogmata to help patients: Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:1693-99.
28. 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.
29. Ruiz-Argüelles GJ. Introducción e historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Hematol Méx* 2004;5:80-85.
30. 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 mieloablative. Experiencia en una sola institución. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2005;62:88-95.
31. 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 mieloablative. Experiencia en una sola institución. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2005;62:88-95.
32. 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
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Ruiz-Argüelles GJ. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Biomed* 2005; 16:207-213.
37. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga 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.
38. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Nephrotic syndrome after non-myeloablative stem cell transplantation. *Brit J Haematol* 2006;132:801-802.
39. Ruiz-Argüelles GJ. Amoebic paralytic ileus in a patient given an autologous stem cell transplantation. *Haema* 2006;9:431-432.
40. 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.
41. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en México. *Acta Médica Hospital Ángeles* 2006;4:25-28.
42. 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 Mex* 2006;22:128-138.
43. 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.
44. 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.
45. Mancías-Guerra C, Ruiz-Delgado GJ, Manzano C, Díaz-Hernández MA, Tarín-Arzaga LC, González-Llano O, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Umbilical cord blood transplantation using non-myeloablative conditioning: The Mexican experience. *Hematology* 2006;11:355-359.
46. Ruiz-Argüelles GJ, Suárez-González L, Gómez-Almaguer D. El "método mexicano" para hacer trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas. Parte I. De Trasplantes 2007; 12:19-22.
47. Vela-Ojeda J, Garcia-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 IV melphalan. *Ann Hematol* 2007;86:277-282.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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;40:535-539.
 53. Ruiz-Argüelles GJ, Suárez-González L, Gómez-Almaguer D.: El "método Mexicano" para hacer trasplantes de células totipotenciales hematopoyéticas. Parte II. *DeTrasplantes* 2007; 13: 19-21.
 54. Ruiz-Argüelles GJ, Gil-Beristain J, Magaña M, Ruiz-Delgado GJ. Alemtuzumab-induced resolution of refractory cutaneous chronic graft versus host disease. *Biol Bone Marrow Transpl* 2008;14:7-9.
 55. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D.: Editorial: De profetas, santos (Mateo y Marcos) y trasplantes de médula ósea en niños. *Bol Méd Hosp Inf Méx* 2007;64:139-142.
 56. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, González-Llano O, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez O, Jaime-Pérez JC, Carrasco-Yalan A, Giralt S. Alemtuzumab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Bone Marrow Transpl* 2008;14:10-15.
 57. Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, González-Carrillo ML, Gutiérrez-Riveroll KI, Rangel-Malo R, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Gómez-Almaguer D, Giralt S. Therapeutic choices in patients with Ph1(+) chronic myelogenous leukemia living in México in the tyrosine kinase inhibitors (TKI) era: Stem cell transplantation or TKI's? *Bone Marrow Transplant* 2008;42:23-28.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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 Univ* 2008;10:187-189.
 61. Ruiz-Argüelles GJ. Stem cell transplantation in developing countries. In Prayoonwiwat W, Rojnuckarin P (editors). *Education Book. The XXXIIInd World Congress of the International Society of Hematology. Thailand, Bangkok. 2008; 233.*
 62. 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.
 63. 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* 2008;15(Suppl 2):67.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. Ruiz-Argüelles GJ. Whither the bone marrow transplant. *Hematology* 2010;15:1-3
 68. 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.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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;13:122-126.

75. Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC, Treviño-Montemayor OR, Martínez-Cabriales SA, Gómez-Peña A, López-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, González-Llano O, Mancías-Guerra MC, Tarín-Arzaga LC, Rodríguez-Romo LN, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. 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.
76. 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.
77. 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*. 2012 Nov 19. [Epub ahead of print]
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.

Utilidad del PFA-100 en una población colombiana como método de tamizaje en enfermedad de von Willebrand y trastornos de la función plaquetaria

Milton Alberto Lombana,¹ Gloria Ramos-Ramos,² Ana Milena Torres³

RESUMEN

Antecedentes: en la práctica clínica los métodos de tamizaje con pobre reproducibilidad y rendimiento operativo dificultan la evaluación de los trastornos hereditarios de la función plaquetaria. Hace poco se propuso la prueba PFA-100 que, al parecer, es un método más apropiado. En Colombia no se cuenta con experiencia cuantificada ni publicada al respecto.

Objetivo: informar la primera experiencia colombiana del rendimiento diagnóstico del PFA-100 en pacientes con sospecha de enfermedad de Von Willebrand y trastornos plaquetarios funcionales no farmacológicos.

Material y método: estudio transversal, de validación de pruebas diagnósticas, con recolección prospectiva de datos. Se incluyeron pacientes con sospecha de enfermedad de Von Willebrand, trastornos plaquetarios funcionales y un grupo de controles sanos. A todos los pacientes se les realizó la prueba PFA-100 de manera independiente, con determinación simultánea de antígeno de Von Willebrand, cofactor ristocetina, factor VIII y agregación plaquetaria. Se determinó la sensibilidad, especificidad, LR+ y LR- del PFA-100 y el tiempo de sangría como método alternativo.

Resultados: se incluyeron 38 pacientes de la ciudad de Bogotá. La prueba PFA-100 tuvo una sensibilidad de 90%, LR negativo de 0.12, especificidad de 85.7% y LR positivo de 6.3. El tiempo de sangría tuvo sensibilidad de 40% y LR negativo de 0.6.

Conclusiones: en pacientes con sospecha de enfermedad de Von Willebrand o trastornos de la función plaquetaria la aplicación de la prueba PFA-100 en nuestro grupo de estudio tuvo un alto rendimiento diagnóstico. En pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Von Willebrand o defectos de la función plaquetaria se recomienda la prueba PFA-100 como método de tamizaje, no así con el tiempo de sangría por su pobre sensibilidad.

Palabras clave: disfunción plaquetaria, Von Willebrand, PFA-100, agregación plaquetaria, sensibilidad, especificidad.

ABSTRACT

Background: The evaluation of inherited disorders of platelet function in clinical practice is hampered by the use of screening methods with poor reproducibility and operational performance. Recently the use of evidence as the PFA-100 seems to be a more appropriate method. In Colombia there is not quantified or published experience in this regard.

Objective: The main objective of this study is to present the first Colombian experience of the diagnostic performance of the PFA-100 in patients with suspected Von Willebrand disease (VWD) and non-pharmacological functional platelet disorders.

Materials and methods: We performed a cross-sectional study of validation of diagnostic tests, with prospective data collection. We included patients with suspected VWD, functional platelet disorders and a group of healthy controls.

All patients underwent PFA-100 test independently, with simultaneous determination of Von Willebrand antigen, ristocetin cofactor, factor VIII and platelet aggregation. We determined the sensitivity, specificity, LR + and LR- of PFA-100 and bleeding time as an alternative method.

Results: 38 subjects were included from Bogota. The PFA-100 had a sensitivity of 90%, negative LR 0,12, a specificity of 85.7% and positive LR 6,2. The bleeding time had a sensitivity of 40% and negative LR 0,6.

Conclusions: In patients with suspected VWD or platelet function disorders using PFA-100 in our study group had a high diagnostic yield. It is recommended the use of PFA-100 as a screening method in patients with clinical suspicion of VWD or platelet function defects, not with bleeding time due to its poor sensitivity.

Key words: Platelet dysfunction, von Willebrand, PFA-100, platelet aggregation, sensitivity, specificity.

¹ Médico especialista en Medicina Interna, Fellow en Hematología y Oncología Clínica, especialista en Epidemiología general. Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granda, Bogotá, Colombia

² Bacterióloga, especialista en hemostasia, coagulación y epidemiología. Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granda, Bogotá, Colombia

³ Médica especialista en epidemiología general, Universidad El Boque, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Milton Alberto Lombana, Calle 15A, 69-85, torre 5, apartamento 303, Reservas de la Hacienda, Cali, Colombia. Correo electrónico: miltonlombana@gmail.com

Recibido: mayo 2013

Aceptado: junio 2013

Este artículo debe citarse como: Lombana MA, Ramos-Ramos G, Milena-Torres A. Utilidad del PFA-100 en una población colombiana como método de tamizaje en enfermedad de von Willebrand y trastornos de la función plaquetaria. Rev Hematol Mex 2013;14:71-77.

La enfermedad de Von Willebrand se caracteriza por la falta o disfunción de la proteína de vW, proteína mediadora de la adhesión plaquetaria y estabilización del factor VIII circulante. Su prevalencia varía, dependiendo de la población estudiada, entre 0-6 a 1.3% en pacientes con síntomas de sangrado anormal, bajas concentraciones de vW e historia familiar compatible. En mujeres con sangrado menstrual excesivo la prevalencia es, incluso, de 12% según algunos reportes.¹⁻⁴

Los trastornos plaquetarios hereditarios son un grupo de enfermedades en los que la función plaquetaria impide la adecuada hemostasia, a pesar de ser numéricamente normales. Su prevalencia es considerablemente más baja que la enfermedad de Von Willebrand; sin embargo, sus repercusiones clínicas en pacientes afectados es de suma importancia debido a que mediante los estudios de laboratorio de rutina no es posible tener una confirmación del padecimiento y, por lo tanto, los pacientes suelen diagnosticarse tardíamente, casi siempre después de tener eventos clínicos recurrentes.^{5,6}

Con el propósito de identificar más rápida y eficientemente a los pacientes susceptibles a la enfermedad se han desarrollado pruebas de tamizaje, una de las más utilizadas es el tiempo de sangría, método con pobre concordancia y bajo rendimiento diagnóstico entre diferentes estudios.⁷

Ya hace más de 15 años que se presentaron los primeros reportes de la probabilidad de medir *in vitro* más rápidamente y con precisión la función plaquetaria.⁸ Entre estos métodos, el PFA-100 (*Platelet Function Analyzer*) es un dispositivo de evaluación de la función plaquetaria en sangre total citrada.

En el escenario del tamizaje para pacientes con enfermedad de Von Willebrand y trastornos de la función plaquetaria, la mayor parte de los estudios ha demostrado sensibilidades cercanas a 90%.⁹ Sin embargo, los resultados varían de población a población, y sobresale, en el único estudio con población exclusivamente latinoamericana (Chile), el hallazgo de una sensibilidad muy baja de sólo 35%.¹⁰

Esto acentúa la importancia de establecer el rendimiento de la prueba en la población a estudiar, considerando que sus resultados dependen, además de las variables biológicas estudiadas, del tipo de tubos usados, de la concentración de citrato, del tiempo de procesamiento, de la temperatura, de la altitud de la ciudad, entre otros.¹¹ En nuestro conocimiento, no existen estudios en población colombiana que validen esos resultados, ni se dispone de

datos acerca de su rendimiento diagnóstico ni puntos de corte específicos.

Los objetivos de este trabajo son: determinar el rendimiento diagnóstico del PFA-100 en pacientes con sospecha de enfermedad de Von Willebrand y trastornos plaquetarios hereditarios o adquiridos no farmacológicos, comparado con sujetos sanos en una población de pacientes del Hospital Militar Central de Bogotá. Como objetivos secundarios se planteó determinar la sensibilidad, especificidad, LR + y LR- en cada subgrupo de pacientes con PFA-100 y el tiempo de sangría. Además, se consideró establecer la media e intervalo de referencia de los valores de PFA-100 para la ciudad de Bogotá, en el grupo de sujetos normales.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio analítico, de corte transversal, tipo validación de pruebas diagnósticas. Se determinó un tamaño de muestra de 34 sujetos con sensibilidad promedio de 95% y especificidad de 70%, con precisión de 90% y prevalencia estimada de 3% según los datos de la bibliografía.¹⁻⁴ Para los análisis estadísticos respectivos se utilizó el programa Stata, versión 11.2. Se determinó el IC de 95% para todos los resultados y nivel de significación estadística menor de 0.05%. Como hipótesis alterna se planteó al PFA-100 como método de tamizaje con alta sensibilidad en pacientes con sospecha de enfermedad de Von Willebrand y trastornos hereditarios de la función plaquetaria.

El grupo de estudio incluyó a 20 sujetos sanos (sin antecedentes personales ni familiares de sangrado, asintomáticos y con los resultados de Ag. vW, cofactor ristocetina y curva de agregación normales) a quienes se aplicó la prueba PFA-100 para obtener el valor promedio y los límites de normalidad. El otro grupo lo conformaron sujetos con sospecha de enfermedad de Von Willebrand y trastornos plaquetarios hereditarios y se excluyeron los que habían recibido transfusión de plaquetas en los últimos 15 días o coexistieran con hemofilia. Todas las pruebas de laboratorio y los estudios de PFA-100 se realizaron de manera ciega, para evitar sesgos en las fases operador dependiente.

Mediciones e instrumentos utilizados

Tiempo de sangría: se realizó con el dispositivo estandarizado Surgicut®. Se considera normal el intervalo entre 2 y 8 minutos.

Factor de von Willebrand: se midió mediante prueba de ELISA (Laboratorio Helena). Los valores esperados están entre los límites 50 y 160%.

Cofactor de ristocetina: la prueba se realiza por espectrofotometría en el agregómetro plaquetario Aggram (Laboratorio Helena). Los valores esperados estaban en los límites de 58 y 166%.

Agregación plaquetaria por espectrofotometría: prueba semicuantitativa basada en los cambios de transmisión óptica, con agonistas plaquetarios ADP 10 UM, epinefrina 300 UM, colágeno 10 mcg/mL y ristocetina de 1.5 mg/mL. La curva se considera normal cuando los porcentajes de agregación están entre 50 y 100%, disminuida entre 30 y 50% y ausente menor de 30%.

PFA 100: (equipo Siemens) usa un dispositivo de aspiración a través de un reservorio de sangre que lleva la muestra a un capilar y una membrana cubierta con colágeno y un cartucho con epinefrina (col/EPI) o ADP (col/ADP). Este estímulo bioquímico y las tasas de alto flujo circulatorio en el capilar activan las plaquetas y producen agregación y llevan a la formación de un coágulo estable de plaquetas en el sitio de apertura. El tiempo requerido para la oclusión completa de esta apertura se conoce como tiempo de cerrado.^{12,13,14} Los límites normales del tiempo de cerrado registrados en el inserto del producto son de 71 y 118 segundos para el cartucho con col/ADP y de 85 y 165 segundos para col/EPI.¹²

RESULTADOS

De febrero a julio de 2011 se incluyeron 38 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, ingresados durante un periodo de seis meses. Se excluyeron tres pacientes que, después de realizar los exámenes, informaron el consumo de ASA.

En el Cuadro 1 se describen las características demográficas del grupo de estudio.

Los valores a partir de los cuales se definió un tiempo de cerrado elevado en PFA-100 fueron más de 156 segundos con Col/EPI y más de 114 segundos con Col/ADP. (Cuadro 2)

En la población total de pacientes el PFA-100 con Col/Epi y Col/ADP tuvo una sensibilidad de 90%, y especificidad de 85.7%. Se obtuvo un LR+ de 6.3 y LR- de 0.12 (Cuadro 3).

Cuadro 1. Características demográficas de los sujetos

Característica n=38	Porcentaje Rango
Género	
Hombres	49%
Mujeres	51%
Edad	35 años (18-60)
Sujetos sanos	28 (73%)
Pacientes	10 (27%)
Enfermedad de Von Willebrand Tipo 1	7
Deficiencia de gránulos densos	3
Población total	38 (100%)
Grupo de trombocitosis (>600.000)	6 (100%)
Trombocitemia esencial	3
Trombocitosis reactiva	3
Síntomas de sangrado anormal (pacientes)	
Presentes	54.5%
Ausentes	45.5%

Cuadro 2. Valores de PFA establecidos para Bogotá

PFA-100	Promedio	Rango
Colágeno/Epinefrina	120 segundos	83-156
Colágeno/ADP	93 segundos	60-114

El tiempo de sangría se realizó en 36 pacientes, que dejó de manifiesto un pobre rendimiento diagnóstico con sensibilidad de 40%, pero una alta especificidad, cercana a 100%, sin encontrarse ningún caso con un valor superior a ocho minutos en la población de sanos (Cuadro 3).

Al analizar un punto de corte diferente al sugerido por el inserto del dispositivo del tiempo de sangría, por medio de curvas ROC (características operativas del receptor) se obtuvo un valor de seis segundos con una sensibilidad de 90% y especificidad de 84% en los sujetos estudiados con un área bajo la curva similar a la obtenida por PFA-100 (Figura 1).

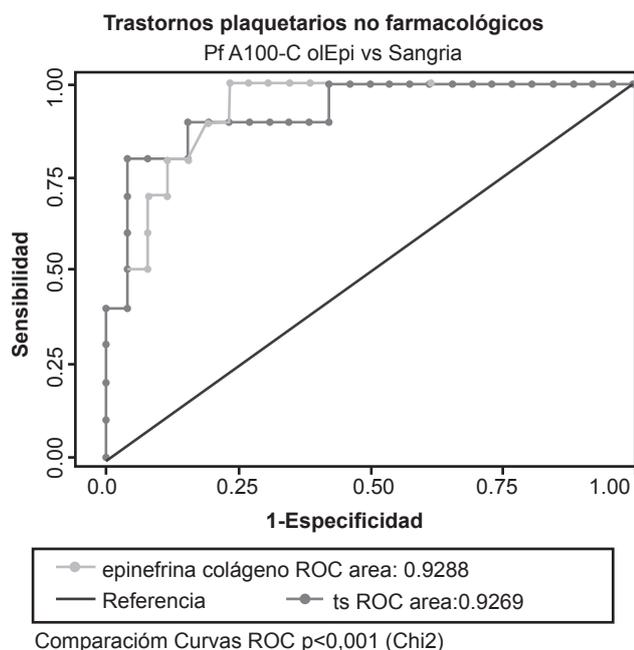
Al evaluar el uso de PFA-100 en la población que incluía sólo los pacientes con enfermedad de Von Willebrand la sensibilidad fue de 87.5% y la especificidad de 85%. En la población de pacientes con trastornos de función plaquetaria la sensibilidad fue de 100% y la especificidad de 86% (Cuadro 3).

De los cuatro pacientes falsos positivos, uno tenía hipotiroidismo no controlado con síntomas de sangrado

Cuadro 3. Rendimiento diagnóstico del PFA-100 y tiempo de sangría

Población	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
PFA 100 Col/EPI>156;Col/ADP>114 Col/EPI<156;Col/ADP<114				
Población Total	90% IC95%(59,6-98,2)	85.7% IC95%(68,5-94,3)	6.3 IC95%(2,48-15,98)	0,12 IC95%(0,02-0,76)
Enfermedad de Von Willebrand	85.7% IC95%(48,7-97,4)	85.7% IC95%(68,5-94,3)	6.0 IC95%(2,31-15,61)	0,17 IC95%(0,03-1,04)
Trastornos plaquetarios hereditarios	100% IC95%(43,8-100%)	85.7% IC95%(68,5-94,3)	7.0 IC95%(2,83-17,34)	NE*
Tiempo de sangría > 8 seg				
Población Total	40% IC95%(16,8-68,7)	100% IC95%(87,1-100)	NE*	0,60 IC95%(0,36-1,00)

*No evaluable

**Figura 1.** Comparación de curvas ROC PFA-100 vs Tiempo de sangría

mucocutáneo anormal, a pesar de tener las otras pruebas del estudio normales. El segundo paciente tenía antecedente de ingestión de medicamento antigripal en los últimos cinco días (no ASA). El tercer paciente tenía antecedente de glomerulonefritis de varios años, con función renal normal hasta hace dos años, pero sin antecedente de sangrado mucocutáneo anormal ni de consumo actual de medicamentos. El cuarto paciente permaneció asintomático, sin ningún tipo de antecedentes patológicos relevantes.

El único paciente falso negativo tuvo diagnóstico de enfermedad de Von Willebrand tipo 1 con antecedentes familiares y con síntomas de sangrado anormal por menorragias. Además, se identificaron tres pacientes con trombocitemia esencial confirmada por criterios de OMS, a quienes se les suspendió el consumo de ASA e hidroxiurea 15 días antes de la toma de muestras. Estos pacientes tuvieron resultados prolongados evidenciados por un PFA-100 mayor que el valor de referencia con Col/Epi o Col/ADP; o por una alteración en la curva de agregación plaquetaria. Para controlar estos hallazgos por el número de plaquetas a tres pacientes de la unidad de cuidados intensivos se les realizaron los mismos estudios de laboratorio, que reportaron: trombocitosis mayor de 600,000, reactiva por proceso inflamatorio sistémico. De estos pacientes, dos tenía PFA-100 y agregación normal y un paciente tenía alteración en PFA con estudios de agregación plaquetaria normal (Cuadro 4).

DISCUSIÓN

Las pruebas de tamizaje para estudiar pacientes con sospecha de enfermedad de Von Willebrand y trastornos de la función plaquetaria se han realizado, tradicionalmente, con el tiempo de sangría, cuya aplicación ha disminuido considerablemente debido a la poca reproducibilidad interoperator y el pobre rendimiento diagnóstico reportado en la bibliografía médica.

En la actualidad, el uso de PFA-100 ha remplazado el tiempo de sangría como método de tamizaje en otras regiones. En nuestro medio este método está recientemente

Cuadro 4. Rendimiento diagnóstico del PFA-100 y agregación plaquetaria en pacientes con trombocitosis

Población	Sensibilidad		Especificidad		LR+	LR-
PFA100 Y AGREGACIÓN PLAQUETARIA						
Población con trombocitosis	100%	IC95%(43,8-100)	66,7%	IC95%(20,8-93,9)	3,0 IC95%(0,61-14,86)	NE*

*No evaluable

disponible en laboratorios especializados de referencia, por lo que aún no se conocen los datos locales de su rendimiento. La bibliografía reporta sensibilidades de 90% en la mayor parte de los estudios.¹⁵⁻⁴² Sin embargo, el estudio publicado por Quiroga y su grupo en población de Chile, evidenció una baja sensibilidad de sólo 40%. Este reporte incluyó 148 pacientes, de los que 68 se diagnosticaron con enfermedad de Von Willebrand o defectos de la función plaquetaria.¹⁰ Sus resultados no son consistentes con otros estudios, incluida una revisión reciente de Favaloro y sus colaboradores en la que al evaluar más de mil pacientes de diferentes estudios, la sensibilidad fue de 90% en enfermedad de Von Willebrand y de 71% en más de 700 pacientes con disfunción plaquetaria.⁹ Sin embargo, el estudio de Quiroga, el único publicado en población latinoamericana, junto al nuestro, refuerza la necesidad de contar con este tipo de reportes para determinar si el rendimiento diagnóstico de este tipo de pruebas es similar al reportado en otras poblaciones, cuando se sabe que diferentes factores pueden producir variación en los resultados.

En nuestra población, el uso del PFA-100 tuvo una sensibilidad de 90% en la población total y de 87% en pacientes con enfermedad de Von Willebrand, lo que está en concordancia con la mayor parte de los estudios reportados.

El rendimiento del tiempo de sangría fue bajo, con sólo 40% de sensibilidad, a pesar de que se realizó una técnica estandarizada, hallazgos también concordantes con otros reportados previamente.⁷ No obstante, llama la atención que el análisis por curva ROC evidenciara un rendimiento similar entre PFA-100 y tiempo de sangría con un punto de corte de seis segundos. Sin embargo, esto fue un hallazgo exploratorio y requiere confirmarse en un estudio adecuadamente diseñado para determinar diferencias por comparaciones.

La descripción del uso de PFA-100 y pruebas de agregación plaquetaria en pacientes con trombocitosis y sospecha de enfermedad mieloproliferativa clonal, se evaluó recientemente por Tsantes y sus colaboradores en 26 pacientes con trombocitemia esencial y 25 pacientes con trombocitemia reactiva. Su estudio encontró que la combinación de estos métodos tuvo una especificidad de 100% y al definir como anormal una alteración en uno de los dos estudios (agregación o PFA-100), la sensibilidad era de 100% en su población.⁴³ César JM y su grupo describieron hallazgos similares con sensibilidad de 92.7%.⁴⁴ Esto concuerda con nuestros tres pacientes con trombocitemia esencial, en quienes se evidenció alteración en todos los casos con al menos uno de los dos métodos.

La principal limitación de nuestro estudio es el bajo número de pacientes analizados. Sin embargo, el tamaño de muestra calculado fue de 34 pacientes; se incluyeron 41 y los resultados concordantes con otros estudios soportan la validez de los mismos.

Las fortalezas de nuestro estudio son: aplicación de un patrón de referencia y la prueba a evaluar a todos nuestros pacientes de manera ciega e independiente. Además, el desarrollo prospectivo del estudio permite disminuir el sesgo de selección y confusión al momento de interpretar los resultados de los pacientes evaluados.

Nuestro estudio tuvo como objetivo reportar una experiencia del rendimiento diagnóstico con el PFA como método de tamizaje en población colombiana; por lo tanto, con este diseño no es posible presentar comparaciones con conclusiones definitivas entre este método y el tiempo de sangría, y mucho menos un análisis económico al respecto.

Como conclusiones se recomienda el uso de PFA-100 como método de tamizaje en pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Von Willebrand o defectos rutinarios de la función plaquetaria. En virtud de su pobre sensibilidad, el uso del tiempo de sangría como método de

tamizaje no puede recomendarse con los datos actuales; sin embargo, se sugiere la realización de un estudio comparativo entre estos métodos, con un tamaño de muestra apropiado y con comparación por medio de curvas ROC.

Es necesario realizar un estudio multicéntrico para determinar la validez y rendimiento del PFA-100 y agregación plaquetaria en pacientes con trombocitosis y sospecha de trombocitemia esencial, con el fin de identificar si es posible usarlo como un método rápido y costo-efectivo en el tamizaje y en el seguimiento de estos pacientes.

Agradecimientos: al servicio de Hematología-Oncología y al Laboratorio Clínico del Hospital Militar Central por la colaboración en la revisión y aporte de pacientes.

REFERENCIAS

- Kaushansky K, Lichtman M. Von Willebrand Disease. Williams Hematology. 8th ed. 2010; 127.
- Friedman K. Inherited coagulation disorders. Greer et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. 2009; 57.
- National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2007;112.
- Sadler JE. Von Willebrand Disease. Colman, Robert W. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. 5th ed. 2006;60.
- Kaushansky K, Lichtman M. Hereditary qualitative platelet disorders. Williams Hematology. 8th ed. 2010;121.
- Kunicki TJ. Qualitative disorders of platelet function. Greer et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. 2009;56.
- Lind SE. The bleeding time. Platelets 2nd ed. 2007;485-493.
- Kundu S, Heilmann E, Sio R, Garcia C, Davidson R, Ostgaard R. Description of an in vitro platelet function analyzer -PFA-100. Sem Thromb Hemost 1995;21(suppl.2):106-112.
- Favaloro EJ. Clinical utility of the PFA-100. Semin Thromb Hemost 2008;34:709-33. Epub 2009 Feb 12.
- Quiroga T, Goycoolea M, Muñoz B, et al. Template bleeding time and PFA-100 have low sensitivity to screen patients with hereditary mucocutaneous hemorrhages: comparative study in 148 patients. Thromb Haemost 2004;2:892-898.
- Dade® PFA-100® Reagents. B4170 G20A U5735 (445) H/CS/R Edition February 2008
- Kundu S, Heilmann E, Sio R, Garcia C, Ostgaard R. Characterization of an in vitro platelet function analyzer -PFA-100. Clin App Thrombosis-Hemostasis 1996;2:241-249.
- Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ, Joseph J, McDonald SJ, Liesner R, Savidge GF, Pasi J, Machin SJ. Performance of the platelet function analyzer PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis. Blood Coagul Fibrinolysis 1999;10:25-31.
- Cattaneo M, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Zighetti M. Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet secretion. Thromb Res 1999; 96:213-217.
- Francis J, Francis D, Larson L, Helms E, Garcia M. Can the Platelet Function Analyzer (PFA®)-100 test substitute for the template bleeding time in routine clinical practice? Platelets 1999;10:132-136.
- Ortel T, James A, Thames E, Moore K, Greenberg C. Assessment of primary hemostasis by PFA-100® analysis in a tertiary care center. Thromb Haemost 2000;84: 93-97.
- Kretschmer V, Weippert-Kretschmer M: Determination and treatment of disorders of primary hemostasis: Experience with routine application of the in vitro bleeding test. Hämostaseologie 1999;19:168-175.
- Kerenyi A, Schlammadinger A, Ajzner E, Szegedi I, Kiss C, Pap Z, Boda Z, Muszbek L. Comparison of the PFA-100 closure time and template bleeding time of patients with inherited disorders causing defective platelet function. Thromb Res1999;96:487-492.
- Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, Meyer D. Screening for von Willebrand Disease with a new analyzer using high shear stress: A study of 60 cases. Blood 1998;91:1325-1331.
- Cattaneo M, Federici AB, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Stabile F, Bucciarelli P. Evaluation of the PFA-100® system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with von Willebrand disease. Thromb Haemost 1999;82:35-39.
- Fressinaud E, Veyradier A, Sigaud M, Boyer-Neumann C, Le Boterff C, Meyer D. Therapeutic monitoring of von Willebrand disease: interest and limits of a platelet function analyzer at high shear rates. Br J Haematol 1999;106:777-783.
- Favaloro EJ, Facey D, Henniker A. Use of a novel platelet function analyzer (PFA-100) with high sensitivity to disturbances in von Willebrand factor to screen for von Willebrand's disease and other disorders. Am J Hematol 1999;62:165-174.
- Meskal A, Vertessen F, Van der Planken M, Berneman ZN. The platelet function analyzer (PFA-100) may not be suitable for monitoring the therapeutic efficiency of von Willebrand concentrate in type III von Willebrand disease. Ann Hematol 1999;78:426-430.
- Kerenyi A, Schlammadinger A, Ajzner E, et al. Comparison of PFA-100 closure time and template bleeding time of patients with inherited disorders causing defective platelet function. Thromb Res 1999;96:487-492.
- Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ, et al. Performance of the platelet function analyser PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis. Blood Coagul Fibrinolysis 1999;10:25-31.
- Dean JA, Blanchette VS, Carcao MD, et al. von Willebrand disease in a paediatric-based population-comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-1001 and a von Willebrand factor/collagen-binding assay. Thromb Haemost 2000;84:401-409.
- Schlammadinger A, Kerenyi A, Muszbek L, Boda Z. Comparison of the O'Brien filter test and the PFA-100 platelet analyser in the laboratory diagnosis of von Willebrand's disease. Thromb Haemost 2000;84:88-92.
- Ortel TL, James AH, Thames EH, Moore KD, Greenberg CS. Assessment of primary hemostasis by PFA-100 analysis in a tertiary care center. Thromb Haemost 2000;84:93-97.
- Favaloro EJ, Kershaw G, Bukuya M, Hertzberg M, Koutts J. Laboratory diagnosis of von Willebrand disorder (VWD) and monitoring of DDAVP therapy: efficacy of the PFA-100 and VWF: CBA as combined diagnostic strategies. Haemophilia 2001;7:180-189.

30. Harrison P, Robinson M, Liesner R, et al. The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction. *Clin Lab Haematol* 2002;24:225-232.
31. Buyukasik Y, Karakus S, Goker H, et al. Rational use of the PFA-100 device for screening of platelet function disorders and von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:349-353.
32. Wuillemin WA, Gasser KM, Zeerleder SS, Lammle B. Evaluation of a Platelet Function Analyser (PFA-100) in patients with a bleeding tendency. *Swiss Med Wkly* 2002;132:443-448.
33. Nitu-Whalley IC, Lee CA, Brown SA, Riddell A. The role of the platelet function analyzer (PFA-100) in the characterization of patients with von Willebrand's disease and its relationships with von Willebrand factor and the ABO blood group. *Haemophilia* 2003;9:298-302.
34. Cariappa R, Wilhite TR, Parvin CA, Luchtman-Jones L. Comparison of PFA-100 and bleeding time testing in pediatric patients with suspected hemorrhagic problems. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:474-479.
35. Posan E, McBane RD, Grill DE, Motsko CL, Nichols WL. Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice. *Thromb Haemost* 2003;90:483-490.
36. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, et al. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:195-204.
37. Philipp CS, Miller CH, Faiz A, et al. Screening women with menorrhagia for underlying bleeding disorders: the utility of the platelet function analyzer and bleeding time. *Haemophilia* 2005;11:497-503.
38. Penas N, Perez-Rodriguez A, Torea JH, et al. Willebrand disease R1374C: type 2A or 2M? A challenge to the revised classification. High frequency in the northwest of Spain (Galicia) *Am J Hematol* 2005;80:188-196.
39. Favalaro EJ, Lloyd J, Rowell J, et al. Comparison of the pharmacokinetics of two von Willebrand factor concentrates [Biostat and AHF (High Purity)] in people with von Willebrand disorder. A randomized cross-over, multi-centre study. *Thromb Haemost* 2007;97:922-930.
40. Podda GM, Bucciarelli P, Lussana F, Lecchi A, Cattaneo M. Usefulness of PFA-100 testing in the diagnostic screening of patients with suspected abnormalities of hemostasis: comparison with the bleeding time. *J Thromb Haemost* 2007;5:2393-2398.
41. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, et al. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood* 1998;91:1325-1331.
42. Mammen EF, Comp PC, Gosselin R, et al. PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:195-202.
43. Tsantes AE, Dimoula A, Bonovas S, Mantzios G. The role of the Platelet Function Analyzer (PFA)-100 and platelet aggregation in the differentiation of essential thrombocythemia from reactive thrombocytosis. *Thromb Res* 2010;125:142-146.
44. Cesar JM, de Miguel D, Garcia Avello A, Burgaleta C. Platelet dysfunction in primary thrombocythemia using the platelet function analyzer, PFA-100. *Am J Clin Pathol* 2005;123:772-777.

Solving the Puzzle of Thrombopoietin

Lawrence A. Solberg Jr¹

RESUMEN

“Thrombopoietin - at last” fue el título de un comentario que Donald Metcalf hizo en la sección de “News and Views” del número del 16 de junio de 1994 de la revista *Nature*. En ese escrito, Metcalf señaló que: “Durante décadas se sospechó la existencia de un factor vital de crecimiento de las plaquetas pero que éste se había resistido a ser caracterizado, por lo que la solución a este enigma debe ser un motivo de celebración”. El comentario editorial se refería a uno de los artículos principales aparecidos en ese número de *Nature*, cuyo título era: “Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand”, del que Dan Eaton era el autor principal, con la mayoría de los demás autores de la compañía Genentech, con excepción de Karl Oles, mi técnico de laboratorio y yo. El artículo se había enviado para publicación el 30 de marzo de 1994 y fue aceptado el 10 de mayo de 1994. Como ocurre con la mayor parte de los nuevos descubrimientos, la revista *Nature* promovió que otros investigadores publicaran información relacionada con el tema que motivaron la publicación de Cartas al Editor en la misma revista en el mes de junio. Lok y colaboradores y Kauschansky y su grupo publicaron el aislamiento de c-ADN murino identificado mediante tamizaje de líneas celulares mutantes autónomas para auto estimulación del receptor del c-Mpl insertado en líneas celulares. Wendling y colaboradores no clonaron el ligando de c-Mpl pero generaron información adicional de que el ligando de c-Mpl tenía las propiedades biológicas de la tan esperada trombopoyetina. En este manuscrito se describe el papel de la Clínica Mayo, de Karl Oles y mío en el descubrimiento de la trombopoyetina. Creo que se confirman los principios básicos que deben regir las actividades de investigación y las personas involucradas en la misma y me refiero a estos principios como las piezas del rompecabezas.

Palabras clave: trombopoyetina, receptor de trombopoyetina, receptor del c-Mpl.

ABSTRACT

“Thrombopoietin - at last” was the title of the News and Views article written by Donald Metcalf in the June 16, 1994 issue of *Nature*.¹ He went on to say “When, for decades, a vital blood-cell growth factor has been believed to exist but has resisted all efforts to characterize it, a resolution of the conundrum is a cause for celebration.” The main article of the June issue was entitled “Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand”.² The lead author was Dan Eaton with most other authors from Genentech except for Karl Oles, my laboratory technician, and me. The article was submitted on March 30, 1994 and accepted on May 10, 1994.³ As is often done with major discoveries, *Nature* encouraged other investigators to publish letters which were accepted in June 1994.⁴ Lok et al and Kauschansky et al published isolation of murine cDNA identified by screening autonomous mutants of cell lines for auto-stimulation of a c-Mpl receptor inserted into the cell lines.^{3,4} Wendling and colleagues did not clone c-Mpl ligand but provided additional evidence that the c-Mpl ligand had biological properties expected of a thrombopoietin.^{5,6} This article describes the role the Mayo Clinic, Karl Oles and I played in this discovery. I believe basic principles are affirmed that may prove useful for anyone engaged in research. In this article, I have referred to these principles as pieces of a puzzle.

Key words: Thrombopoietin, Thrombopoietin receptor, c-Mpl ligand.

¹ Ph.D., M.D. Division of Hematology-Oncology
 Mayo Clinic, Jacksonville, Florida USA

Correspondence: Lawrence A. Solberg, Jr., Ph.D., M.D.
 Professor of Medicine
 Division of Hematology-Oncology
 Mayo Clinic
 4500 San Pablo Road
 Jacksonville, FL USA 32224
 solberg.lawrence@mayo.edu

Received: May 2013
 Accepted: June 2013

This article should be cited as: LA Solberg. Solving the Puzzle of Thrombopoietin. *Rev Hematol Mex* 2013;14:78-83.

www.nietoeditores.com.mx

The first two pieces of the puzzle: Persistence and Observation

The first piece of the puzzle I found in 1967 when I started my PhD in Physiology at the University of California, Berkeley. I asked Nello Pace, the Chair of the Department of Physiology-Anatomy, for advice. He said something like “Be prepared to be persistent and to live with discouragement”. I had then no idea how important persistence would become for the thrombopoietin project. Nor did I have any idea then of the importance that basing one’s hypotheses on real observations from biological systems would prove. The first such observation I made at Berkeley was that sulfhydryl reagents selectively and reversibly inhibited hydrogen ion secretion in an in vitro preparation of the bullfrog gastric mucosa.⁶ This observation strongly supported an hypothesis that sulfhydryl groups played a critical role in the gastric mucosal proton pump. Over 15 years later this same phenomenon would be exploited by development of proton pump inhibitors.

In 1971, I decided to attend medical school and to not pursue post-doctoral work (not recommended for basic scientists in general!). Saint Louis University Medical School needed a physiologist to teach medical students so in addition to becoming a medical student I taught basic physiology to my classmates. There I had the privilege of working with Garret Hagen, M.D. studying the transport of thyroid hormones across the blood brain barrier in dogs.⁷ Dr. Hagen had trained in Internal Medicine at Mayo Clinic and in Endocrinology at Massachusetts General Hospital. Stories he told me about the Mayo Clinic were ultimately to lead me to my career at the Mayo Clinic.

The third piece: Mentors

My internal medicine training and hematology fellowship (1975-1980) were at the Mayo Clinic in Rochester, MN. One day during my fellowship, I was carrying an apheresis bag full of malignant hairy cell leukemia cells and mentioned “Someone should study these!” to Robert V. Pierre, M.D., who was Head of the Section of Hematopathology. He enthusiastically encouraged me to learn how to culture hematopoietic cells. I visited the laboratory of David Golde at UCLA in 1978 to observe the study of erythroid cells in vitro. Dr. Golde suggested I consider studying megakaryocytes because they were difficult to culture. From 1980-1982 I was away

from Mayo for active duty as a hematologist at Wright-Patterson AFB in Dayton Ohio. I was fortunate to spend time with Dr. Martin Murphy who had a research laboratory studying hematopoiesis in Ohio and who also had a deep interest in thrombopoietin. He stimulated me to continue my interest in hematopoiesis. In November 1981 I wrote a letter to the leadership of the Mayo Division of Hematology successfully proposing that I receive one year of additional training with Dr. Hans Messner and Nazir Jamal in Toronto, Ontario, Canada to learn how to culture human multilineage progenitors and megakaryocytic progenitors (Figure 1).⁸ In my proposal I wrote “For the anticipated study of megakaryocytopoiesis, the most unique resource at our institution is the talent and expertise in the Plummer laboratory group. Their interest in the biochemistry and genetics of Factor VIII, in protein biochemistry, in the use of immunofluorescent techniques, in the generation of monoclonal antibodies, in access to the pig colony and numerous other areas – all provides an excellent environment in which to study megakaryocytopoiesis”. This was to prove to be a pivotal decision on my part because there were so many talented and helpful colleagues without whom the Mayo engagement in the thrombopoietin project could not have happened. These included Walter Bowie, Bill Nichols, and Jerry Katzmann. Ken Mann became my principal mentor. Unknown to me, the NHLBI had decided to

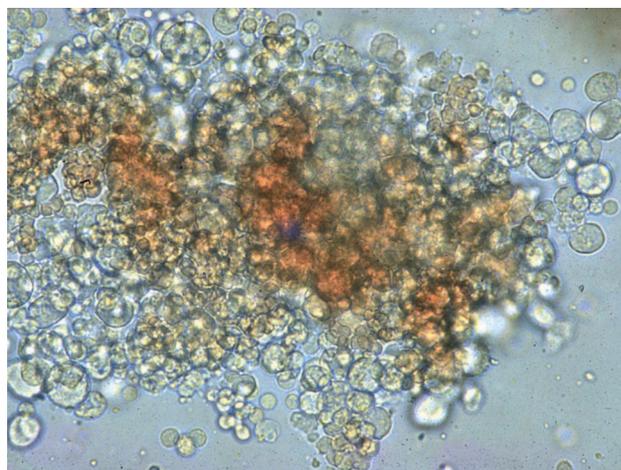


Figure 1. A colony containing erythrocytes, granulocytes, and megakaryocytes derived from a single progenitor cell and grown in methylcellulose. The megakaryocytes are the large clear cells in this colony. Photographed unstained at 250X magnification. Laboratory of LA Solberg.

stimulate more progress in isolating thrombopoietin and had generated an RFA to try and engage protein biochemists to become involved in what was largely an area of empirical, cell-culture based observations and poorly fractionated, impure solutions of colony-stimulating factors. Ken Mann had been encouraged to apply. So in 1983, Ken became the principal investigator of a grant and he involved me as a co-investigator to do human studies and Peter Quesenberry, then at the University of Virginia, to do murine studies.

The next three pieces: a plan, an assay, and a source

Ken laid out a characteristically clear and sturdy experimental approach that was to guide the project for the next 10 years! He advised that we needed a different strategy for following growth factor activities other than tediously counting megakaryocytic colonies after 10-14 days of growth. So we developed a radioimmunoassay which measured the binding of a monoclonal antibody to human platelet GP IIb/IIIa, developed by Bill Nichols, as a surrogate for the generation and maturation of megakaryocytes.⁹ Ken also stressed that if we were going to isolate anything, we needed an “inexhaustible” source of starting material. After creating a new assay and a source, the four-stage plan called for partial chemical purification of the activity from plasma followed by a last step of immunoaffinity isolation of the protein pure enough to allow N-terminal amino acid sequencing. This was an approach Dr. Mann had used successfully in isolating functional human coagulation Factor V.¹⁰

Finding the final source took time. Karl and I had tried identifying and establishing malignant cell lines producing thrombopoietin from patients with cancer and thrombocytosis. We made other efforts to identify a source but all such efforts had failed. It was work I was doing with Dr. E.J. Walter Bowie in the Program Project Grant in Hemostasis at Rochester that led to the most important observation that was to sustain the thrombopoietin project. Walter was studying von Willebrand disease (VWD) using a pig model. One day at Medical Grand Rounds he asked if I could transplant normal pig marrow into VWD pigs and VWD marrow into normal pigs (Figure 2). Von Willebrand factor (VWF) is synthesized by endothelial cells (plasmatic VWF) and in megakaryocytes (platelet-associated VWF), and Walter was interested in studying the phenotypic disturbance of hemostasis in pigs with only one of the



Figure 2. A normal pig receiving transplantation of marrow from a related pig with VWD. A Hickman catheter is in place. Special cages were designed to support the pigs as they received total body irradiation.

two compartments deficient. We were able to do this, but only able to transplant marrow from a normal pig into a pig with VWD.¹¹ As I was doing this work, I was certainly aware from my work with humans in Hans Messner’s laboratory that megakaryocyte stimulating activities develop in patients receiving radiation, so I monitored the plasma from our irradiated pigs for a thrombopoietin-like activity. Bill Nichols and Jerry Katzmann helped Karl and I set up a pig radioimmunoassay that we could run in parallel to human assays, using a monoclonal antibody to porcine platelet GP IIb/IIIa.¹² What we observed and what was always reproducible and became the eventual source for the growth factor was thrombopoietin-like activity in plasma harvested from pigs 6 days after total body irradiation (Figure 3). We quickly studied all known growth factors to see if we were just observing activity from factors such as IL-3 or IL-6 but none behaved in our assay as did the pig plasma. The importance of this observation was that although we discovered this source in 1987 and were not able to successfully isolate thrombopoietin until 1993, it was the fact that we had such a source that would ultimately sustain the project. Eventually, in 1993 when the Genentech-Mayo Clinic collaboration was most active, we were irradiating over 20 pigs at Mayo Rochester and shipping several liters of plasma to South San Francisco. Mary Lou Stewart, a laboratory technician in Rochester, was essential for helping me do this from my Mayo Clinic Florida location.

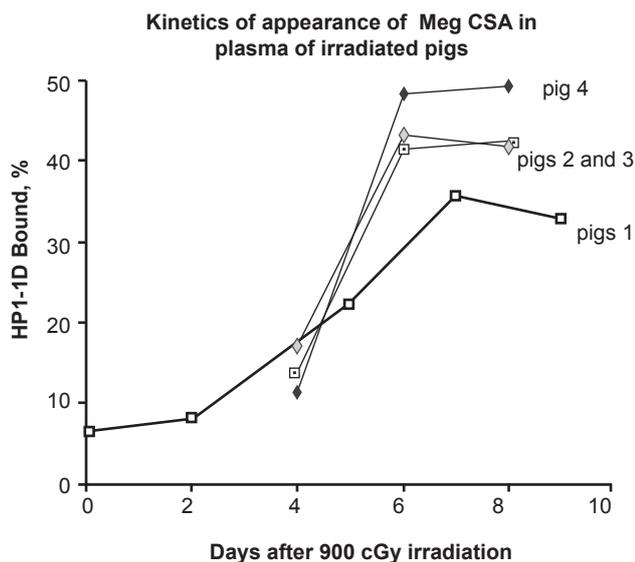


Figure 3. A graph showing the appearance in plasma from irradiated pigs of an activity (MEG-CSA) that stimulated growth of porcine and human megakaryocytic colonies in vitro. HP1-1D is a monoclonal antibody that binds to GP IIb/IIIa. The extent of this binding was measured after 10 days in culture and reflects the total number of megakaryocytes generated in vitro during that time.

The final piece: Relationships

Science is a social enterprise and relationships matter. In 1987, in response to a request from Dr. Howard Jaffe and Bharat Aggarwal, Ph.D., who were working at Genentech, Bill Nichols and I had helped establish our radioimmunoassay for human megakaryocytopoiesis in a laboratory of Marc A. Shuman, M.D. of the University of California in San Francisco. The Genentech group was working on trying to purify thrombopoietin from conditioned medium from rat kidney cells. Relationships with Marc Shuman and Dan Eaton of Genentech were to become essential as part of the final assembly of the puzzle.

Karl and I were working unsuccessfully on the next two steps of the plan: partial purification and immunoaffinity isolation. In July 1989, I asked staff at Genetics Institute to help in these final two steps but my request was not accepted. Karl and I had done pre-clinical studies on recombinant human erythropoietin in pigs for Genetics Institute. We had made the intriguing observation that when infused into pigs, human recombinant erythropoietin (EPO) stimulated thrombocytosis -and also in vitro human recombinant human EPO markedly stimulated porcine megakaryocytopoiesis. We suspected there might be some

homology between thrombopoietin and erythropoietin and I had tried to entice a post-doctoral fellow at Mayo to help “clone” from the pig a gene with DNA sequence related to EPO. This was a failure.

In 1990 we made an observation that was to be a crucial in engaging the interest of Dan Eaton, Ph.D., of Genentech in our work. We had been screening plasma from patients with thrombocytopenia for years hoping to identify a patient with an antibody that might bind to thrombopoietin or to the thrombopoietin receptor. We had plasma from a patient with aplastic anemia who had developed pancytopenia after a marrow transplant and we found that his plasma contained an antibody that did not directly bind the thrombopoietin activity in our irradiated pig plasma, but which would abrogate the effect of that plasma on megakaryocyte generation while having no blocking effect on stimulation by IL-3 or other growth factors (Figure 4). We hypothesized this antibody might be against a growth factor receptor on megakaryocytes or their progenitors that was binding our thrombopoietic activity. Karl and I had been working on trying to identify and isolate this cell surface molecule -again unsuccessfully.

Then I was approached by Adair Hotchkiss, Ph.D. from Genentech at an American Society of Hematology meeting in Denver in 1990 and was invited to present my research

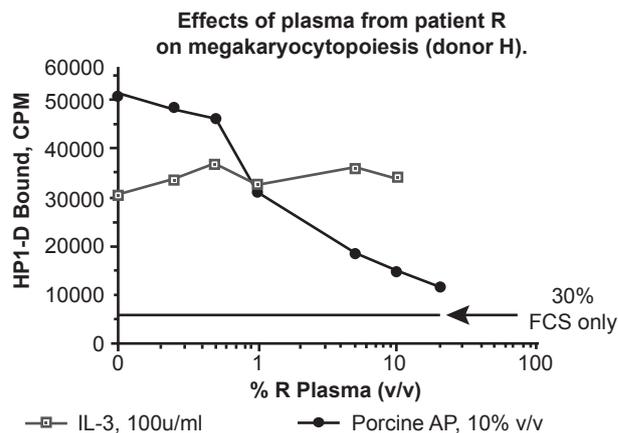


Figure 4. This graph shows the effect of adding increasing percentages of plasma from patient R (volume to volume) on the generation of GP IIb/IIIa in vitro as reflected by the binding of HP1-1D after 10 days in culture. Megakaryocytopoiesis stimulated by IL-3 was not inhibited – however, the antibody in patient R plasma clearly inhibited stimulation of megakaryocytopoiesis by the activity in the irradiated pig plasma (Porcine AP was used interchangeably with MEG-CSA in our laboratory notebooks).

work on thrombopoietin to Dan Eaton and colleagues at Genentech. What I subsequently learned was that Genentech had been working to isolate thrombopoietin from kidney conditioned cell medium -an approach that was not successful. I understand the idea for inviting me to speak at Genentech emerged from discussions involving Marc Shuman and Dan Eaton, Ph.D., a research scientist at Genentech.

I vividly remember my trip to Genentech in February 1991 because I got on the plane in Rochester MN and noticed that I had the wrong cassette of 35 mm slides! So I got off the plane, went to my lab in the Plummer Building and drove to Minneapolis in time to catch my connecting flight! I presented all my data – including the interesting possible human antibody Karl and I had identified that might interfere with the porcine thrombopoietin activity. Fortunately, Dan Eaton became interested in helping us so he started working in September 1991 on identifying the target of this antibody. Dan and colleagues later showed this antibody did react with an epitope on the extracellular domain of c-Mpl (the thrombopoietin receptor) but as the thrombopoietin project progressed, this was not to contribute to the final completion of our project.

At the ASH annual meeting in December 1992 in Los Angeles, CA, I attended a presentation by F. Wendling, N. Methia, F. Louache and W. Vainchenker reporting that antisense oligonucleotides to Mpl proto-oncogene specifically inhibited megakaryocytic differentiation (Abstract 973, ASH Abstracts, 1992;246 a). At the same meeting, V. Mignotte, S. Chretien, I. Vignon, J.P. Cartron, S. Gisselbrecht and P.H. Romeo reported on the cloning of the human c-Mpl gene (Abstract 972, page 245, ASH Abstracts 1992). I called Dan Eaton from Los Angeles and described these observations and he set out quickly to learn about c-Mpl. In that this was a putative growth factor receptor for thrombopoietin, Dan and the Genentech group cloned c-Mpl. To circumvent having to get human marrow from Dr Shuman at UC San Francisco, they created a better assay for the putative ligand for c-Mpl by creating a Mpl-dependent cell proliferation assay in Ba/F3 cells. They also generated a human Mpl-IgG fusion protein containing the extracellular domain of Mpl. To support the Genentech effort to isolate the TPO we irradiated 20 pigs in 1993 in Rochester, MN, and shipped several liters of plasma to Genentech. It was profoundly

exciting when the Genentech group found that the Mpl-IgG fusion protein bound the activity from our irradiated pig plasma! The beautiful work of purifying Mpl ligand from 5 liters of pig plasma and then subsequent purification on a Mpl- affinity column is described in detail in our June 1994 Nature paper.²

The puzzle solved

Only looking back do I understand now how all these pieces came together such that my colleagues at the Mayo Clinic, Karl Oles and I became part of the exciting discovery of thrombopoietin. Thrombopoietin would have been discovered without us, and the insights into how real science is done as reflected in this work are not novel – but this story of solving of the puzzle of thrombopoietin may have some value to someone starting their career.

What happened to the clinical use of recombinant thrombopoietin?

Trials with recombinant thrombopoietin produced by Genentech and subsequently licensed for clinical development to Pharmacia-Upjohn did not lead to a clinically approved therapeutic product. In July 1994, scientists at Amgen reported cloning the c-Mpl ligand from canine plasma.¹³ Amgen developed a pegylated form of thrombopoietin but discontinued clinical development in 1998 because clinically significant antibodies developed in recipients.¹⁴ Interestingly, a glycosylated recombinant human thrombopoietin (TPAIO) expressed by a Chinese Hamster Ovary cell line is produced by Shenyang Sunshine Pharmaceutical Co., Ltd .in Shenyang, China and is approved for use by the China State Food and Drug Administration for the treatment of thrombocytopenia arising from chemotherapy and immune thrombocytopenic purpura.¹⁵ New pharmacologic approaches to creating thrombopoietin mimetics allowed both romiplostim, a 14 amino acid agonist peptide and eltrombopag, a non-peptide agonist, to be synthesized¹⁴ and eventually both to be approved by the FDA and used in current clinical practice for immune thrombocytopenic purpura and other indications.

Acknowledgements: I appreciate Drs. Ken Mann, Dan Eaton, Bill Nichols and Bob Kyle for reading the manuscript and making suggestions.

REFERENCES

1. Metcalf D. Thrombopoietin-at last. *Nature* 1994;369:519
2. deSauvage F, Hass P, Spencer S, Malloy B, Gurney A, Spencer S, Darbonne W, Henzel W, Wong S, Kuan W, Oles K, Hultgren B, Solberg L, Goeddel D, Eaton D. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature* 1994;369: 533-538
3. Lok S, Kaushansky K, Holly R et al. Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production in vivo. *Nature* 1994;369: 565-568
4. Kaushansky K, Lok S, Holly R et al. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. *Nature* 1994;369: 568-571
5. Wendling F, Maraskovsky E, Debili N et al. cMpl ligand is a humoral regulator of megakaryocytopoiesis. *Nature* 1994;369: 571-574
6. Solberg L, Forte J. Differential effects of -SH reagents on transport and electrical properties of gastric mucosa. *Am J Physiol* 1971;220:1404-1412
7. Hagen G Solberg L. Brain and cerebrospinal fluid permeability to intravenous thyroid hormones *Endocrinology* 1974;95: 13989-1410
8. Solberg L, Jamal N, Messner H. Characterization of human megakaryocytic colony formation in human plasma. *J of Cellular Physiol* 1985;124: 67-74
9. Grant B, Nichols W, Solberg L, et al. Quantitation of human megakaryocytopoiesis by radioimmunoassay *Blood* 1987;69:1334-1339
10. Katzmann J, Nesheim M, Hibbard L, and Mann K. Isolation of functional human coagulation Factor V by using a hybridoma antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981;78:162-166
11. Bowie E, Solberg L, Fass D, Johnson C, Stewart M and Zoeclein L. Transplantation of normal bone marrow into a pig with severe von-Willebrand's disease" *J Clin Invest* 1986;78:26-30.
12. Takami H, Nichols WL, Kaese SE, Miller RS, Katzmann, JA, Bowie EJW. Monoclonal antibodies against porcine platelet membrane glycoproteins Ib and IIb/IIIa. *Blood* 1988;72:1740-1747.
13. Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P et al. Identification and Cloning of a Megakaryocyte Growth and development factor That is a Ligand for the Cytokine Receptor Mpl. *Cell* 1994;77: 1117-1124
14. Solberg L. Biologic Aspects of Thrombopoietins and the Development of Therapeutic Agents. *Current Hematology Reports* 2005;4:423-428
15. TPIAO. Citation retrieved May 8,2013 from: <http://www.3sbio.com/en/products/tpiao>

One Millionth Blood Stem Cell Transplant Marks Major Medical Milestone: International Cooperation Among Physicians, Scientists Credited for Landmark Achievement

Dietger Niederwieser

Bern, Switzerland, Jan. 30, 2013. The collaborative work of medical scientists and physicians across the globe has resulted in a major medical milestone: the world's 1 millionth blood stem cell transplant, a procedure that has become a proven and essential therapy for many patients battling blood cancers like leukemia and lymphoma, as well as other critical diseases.

The Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) announced the landmark achievement today. The WBMT—a nonprofit scientific organization whose mission is promoting excellence in stem cell transplantation, stem cell donation and cellular therapy—said the 1 millionth transplant occurred in late December 2012. The finding is based on data collected by WBMT international member organizations involved in blood stem cell transplantation, which were analyzed and verified by the WBMT.

“One million transplants is a milestone that may surprise many people, because blood stem cell transplants were viewed as a rare procedure until the last decade or so,” said Dietger Niederwieser, MD, president of the WBMT

and professor of medicine in the division of hematology and medical oncology at the University Hospital of Leipzig, Germany. “But important discoveries—and the vital cooperation of many scientists and physicians around the world—have dramatically improved outcomes for patients who undergo stem cell transplantation.”

The first blood stem cell transplant was reported by Dr. E. Donnall Thomas in 1957, who received the Nobel Prize in 1990 for pioneering the use of this innovative approach to treatment of leukemia and other life-threatening diseases.

By the late 1960s, as knowledge of the requirements for matching patients with donors evolved, physicians were performing successful allogeneic transplants, using bloodforming stem cells from sibling donors (among the first in U.S., Holland and France). In 1973, the first successful transplant between two unrelated people occurred in New York, when a young boy received a transplant from a donor identified as a match through a 222232 blood bank in Denmark. In 1988, the first successful umbilical cord blood transplant was performed in Paris.

Since then, a near-exponential rise in all types of blood stem cell transplants, particularly from unrelated donors, has occurred. This is largely thanks to the willingness of now more than 20 million voluntary stem cell donors worldwide. Today, unrelated transplants are often as successful as those that use family donors.

International partners will help make this continued growth possible. Already, data from the World Marrow Donor Association (WMDA), a WBMT partner, show that nearly half of the transplants performed with unrelated donors cross an international border.

Professor of Medicine, Dr. H.C. Division of Hematology and Medical Oncology, University of Leipzig, Johannisallee 32A, 04103 Leipzig, Germany

Correspondence: dietger@medizin.uni-leipzig.de

This article should be cited as: Niederwieser D. One Millionth Blood Stem Cell Transplant Marks Major Medical Milestone: International Cooperation Among Physicians, Scientists Credited for Landmark Achievement. Rev Hematol Mex 2013;14:84-85.

www.nietoeditores.com.mx

International donor registries not only expand the pool of potential donors, they help advance the global science of transplantation through the exchange of information.

Founding partners of the WBMT include the Center for International Blood and Marrow Transplant Research® (CIBMTR), the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT), the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the WMDA. Other regional and national organizations that participate and contribute data include the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry (ABMTRR), the Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG), the Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplant Group (EMBMT) and the Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea (SBTMO), among others.

“It must be especially emphasized that WBMT has contributed to the advances of blood stem cell transplants in emerging countries in the Asia-Pacific region and in the other areas of the world, where the awareness to this medical procedure is sharply increasing,” said Yoshihisa Kodera, vice president of WBMT, chairman of APBMT and professor of Aichi Medical University, Japan.

The World Health Organization (WHO) has recognized transplantation as an important global task, recently recognizing the WBMT as a non-governmental organization (NGO). “Transplantation has extended the lifespan of hundreds of thousands of patients worldwide and enhanced their quality of life,” said Luc Noël, MD, of WHO. “It has become the standard of care for many patients, and should no longer be restricted to affluent countries or individuals.”

Today, more than 70 malignant and non-malignant diseases are treated routinely with blood stem cell transplantation, providing new cures for patients around the globe. The procedure technique itself has improved considerably because of dedicated cancer centers but also because of collaboration and cooperation among scientists, clinicians, nurses and data managers, as well as the 19 international scientific societies that establish standards, collect data on the procedure and analyze outcomes. In

patients with optimal conditions, disease-free survival rates are now reaching more than 90 percent.

“Worldwide, more than 50,000 patients a year are receiving transplants, in regions ranging from the Asia-Pacific to the Mid-East to Central America,” said Dennis Confer, MD, treasurer of the WBMT and chief medical officer of the U.S.-based National Marrow Donor Program® (NMDP). “The curative potential of this therapy will only increase, thanks to the commitment and collaboration of researchers and physicians across the globe.”

About the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT)

The WBMT is a nonprofit, non-governmental organization (NGO) that promotes excellence in hematopoietic cell transplantation (HCT), stem cell donation and cellular therapy. It was created in 2006 by four pioneering stem cell transplantation groups from around the globe: the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT), European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the World Marrow Donor Association (WMDA). With a current network of 19 member organizations worldwide, the WBMT is the leading voice among the stem cell transplantation community. Through its annual global survey of HCT activities, scientific and educational conferences, and the development of HCT guidelines and accreditations, the WBMT is advancing life-saving therapies that treat blood, immune system and genetic disorders. Learn more at www.wbmt.org.

About the World Health Organization (WHO)

WHO is the directing and coordinating authority for health within the United Nations system. It is responsible for providing leadership on global health matters, shaping the health research agenda, setting norms and standards, articulating evidence-based policy options, providing technical support to countries and monitoring and assessing health trends.

Trombocitopenia persistente parecida a púrpura trombocitopénica inmune asociada al dengue hemorrágico: informe de tres casos

Carlos S Ron-Guerrero,¹ E Barrera-Chairez,² AL Ron-Magaña,³ JE Razón-Gutiérrez⁴

RESUMEN

Se describen los casos de tres pacientes con trombocitopenia persistente luego de haber padecido dengue hemorrágico de evolución aguda, crónica, respondedora y resistente a los esteroides. Estos casos sucedieron durante la epidemia de dengue de 2009 en Nayarit, México. Los tres pacientes tuvieron características similares a las de quienes sufren púrpura trombocitopénica idiopática. La clínica y los resultados de laboratorio fueron diferentes entre ellos; igual sucedió en lo referente a la respuesta al tratamiento. Se concluye que la infección por dengue debe considerarse causa de púrpura trombocitopénica idiopática y conceptualizarse como un síndrome trombocitopénico y no como una enfermedad independiente.

Palabras claves: púrpura trombocitopénica idiopática, dengue hemorrágico.

La púrpura trombocitopénica idiopática o inmunitaria es una enfermedad que se diagnostica después de haber excluido todas las causas demostrables:

- ¹ Hematólogo del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit.
- ² Médica hematóloga adscrita al servicio de Hematología del Hospital Civil Antiguo de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
- ³ Residente de Hematología del Hospital Civil Antiguo de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
- ⁴ Residente de Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. CS Ron-Guerrero, Centro Estatal de Cancerología de Nayarit, Av. Enfermera s/n, Tepic 63170 Nayarit. Correo electrónico: carlosronguerrero@gmail.com

Recibido: abril 2013
Aceptado: mayo 2013

Este artículo debe citarse como: Ron-Guerrero CS, Barrera-Chairez E, Ron-Magaña AL, Razón-Gutiérrez JE. Trombocitopenia persistente parecida a púrpura trombocitopénica idiopática asociada al dengue hemorrágico: informe de tres casos. Rev Hematol Mex 2013;14:86-90.

www.nietoeditores.com.mx

ABSTRACT

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is diagnosed by exclusion, still appear illnesses associated with ITP, the latter were infected with hepatitis C virus and *Helicobacter pylori*. The objective is describe three patients with persistent thrombocytopenia after suffering with dengue hemorrhagic fever with presentations clinical diversity including acute, chronic, responder and refractory to steroid. We describe three patients with persistent thrombocytopenia, had dengue hemorrhagic fever on dengue epidemic in 2009 in Nayarit, Mexico. The three reported cases had similar characteristics to patients with ITP. With laboratory and clinical diversity among them, all were adults, two women and one man, one had complete remission with steroids, one only refers to the administration of steroids and the other is refractory to steroids. Dengue virus infection should be considered as a cause of PTI. This should be conceptualized as a syndrome thrombocytopenic and not as a separate disease. Might not be appropriate to the classification of primary and secondary ITP, simply place it as a cause thrombocytopenic syndrome to be identified.

Key words: ITP, Dengue Hemorrhagic Fever.

medicamentos, infecciones, inmunitarias y neoplasias. Las causas más recientes incluyen a las infecciones por virus hepatotrópicos y por la bacteria *Helicobacter pylori*. Se denomina aguda cuando la enfermedad desaparece antes de seis meses, sobre todo en niños, casi siempre es viral y de alivio espontáneo en 80% de los casos; en los adultos suele tornarse crónica y las estrategias terapéuticas son variadas y no pocas veces resistentes.

En Brasil, Luiz José de Souza y colaboradores reportaron el caso de una mujer con trombocitopenia persistente después de una infección por el virus del dengue con respuestas parciales al tratamiento con esteroides.¹

En México (1997), Rodríguez Angulo y colaboradores reportaron a un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática crónica y posterior infección por dengue con hemorragias, pero buena respuesta a los esteroides.²

Existen muchos reportes de los posibles mecanismos fisiopatológicos que explican la trombocitopenia en el dengue. Los virus de éste pueden causar trombocitopenia por infección directa a los megacariocitos y plaquetas

o por la formación de anticuerpos contra las plaquetas generados por una reacción cruzada con los antígenos virales y plaquetarios.

Se reportan tres casos de trombocitopenia persistente en pacientes que padecieron dengue hemorrágico durante el brote epidémico de 2009 en Nayarit, México, y se discuten los posibles mecanismos fisiopatológicos de la trombocitopenia provocada por el virus del dengue.

Caso 1

Paciente femenina de 46 años de edad, comerciante, madre soltera, residente de Tepic, Nayarit. Su madre padecía diabetes mellitus y artritis reumatoide. La paciente sufre de migraña, es alérgica a la penicilina y al ácido acetil salicílico.

El 31 de agosto de 2009 inició con fiebre de 40°C, dolor retro-ocular, mialgias, artralgiás, conjuntivas hiperémicas y exantema en miembros pélvicos. Luego tuvo náuseas, vómitos y el exantema se extendió a los miembros torácicos y la cara. La prueba del tornique fue positiva. Dos días previos a su ingreso la hemoglobina se reportó en 14 g/dL, hematócrito 43%, plaquetas 5,000/mm³, leucocitos 3,100/mm³, proteínas en orina 30 mg y eritrocituria 12 por campo.

Ingresó al Hospital General de Tepic el 5 de septiembre de 2009, con temperatura de 37°C, tensión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca y pulso de 72 pm y frecuencia respiratoria de 18 por minuto, fondo de ojos sin alteraciones, hiperemia conjuntival, eritema facial, campos pulmonares y área cardíaca sin alteraciones, sin adenomegalias ni visceromegalias, exantema en las extremidades.

Un estudio de laboratorio reportó: 21,000 plaquetas por mm³. Un día después las plaquetas ascendieron a 29,000 por mm³, 2,000 leucocitos por mm³, albúmina 2.90 mg/dL, TGO de 193, TGP de 134 UI/L. Tres días más tarde las plaquetas descendieron a 2,000/mm³, leucocitos 2,500/mm³ sin evidencia de sangrados.

El día 9 de septiembre se la encontró con signos vitales normales, sin evidencia de sangrados, con 6,000 plaquetas por mm³ y 3,000 leucocitos por mm³. Le transfundieron seis concentrados plaquetarios. Al día siguiente, la cuenta de plaquetas fue de 16,000/mm³ y los leucocitos de 3,600/mm³.

El 11 de septiembre las plaquetas aumentaron a 25,000/mm³ y los leucocitos se normalizaron a 4,400/mm³. El volumen plaquetario medio fue de 14.0 fl (7.4 a 11). A partir

del día 8 de septiembre la paciente se trató con soluciones cristaloides y paracetamol; sólo se quejó de cefalea frontal, casi persistente, sin evidencia de sangrados por ninguna vía. Así evolucionó hasta el día del egreso, con estudios de laboratorio realizados cada día. Las plaquetas fueron aumentando cada día hasta el 16 de septiembre, cuando el recuento fue de 38,000/mm³ y los leucocitos continuaron normales. Dos días después, las plaquetas disminuyeron a 26,000/mm³.

Se le realizó aspirado de médula ósea y el reporte fue de hiperplasia de la serie megacariocítica, en diferentes estadios de maduración, con plaquetas insuficientes para mantener las concentraciones mínimas de hemostasia y eosinofilia reactiva. La determinación de anticuerpos antinucleares resultó negativa pero positiva la de anticuerpos antiplaquetarios (antiplaquetas autólogas). A partir de entonces se inició la aplicación de un gramo de metilprednisolona cada 24 horas durante tres días. Se dio de alta del hospital con 125,000/mm³ plaquetas, 16,300/mm³ leucocitos y con la indicación de 50 mg al día de prednisona.

Con el propósito de indagar cuáles eran sus concentraciones previas de plaquetas previas a la enfermedad la paciente mostró los resultados de una citometría hemática con fecha 5 de marzo de 2007, en donde la hemoglobina era de 13.1 g/dL, hematócrito 39.3%, plaquetas 289,000/mm³ y leucocitos de 7,400/mm³.

El 3 de noviembre de 2009 acudió a consulta al servicio de Hematología con un reporte de plaquetas de 22,000/mm³, por ese motivo se le inició la disminución de la prednisona y se le indicó dexametasona a dosis de 40 mg al día durante cuatro días, con cita en dos semanas. Acudió a consulta el 18 de noviembre con un recuento de plaquetas de 60,000/mm³ y se le continuó el tratamiento con el mismo esquema: dexametasona 40 mg al día durante cuatro días cada mes. Dos semanas después el reporte de plaquetas fue de 123,000/mm³. Se dejó sin tratamiento y el 18 de enero 2010 tuvo un recuento de plaquetas de 83,000/mm³. Continuó sin tratamiento y el 24 de febrero de 2010 las plaquetas fueron de 129,000/mm³.

Caso 2

Paciente femenina de 61 años de edad, residente de Tepic, Nayarit, casada, dedicada a las labores del hogar, con salpingoclasia a los 31 años, histerectomía a los 46 años por cáncer cervicouterino; padecía migraña desde hacía

20 años, sin tratamiento, hipertensa desde hace siete años, controlada con alfametildopa, y ansiedad desde hace un año, controlada con diazepam.

El 15 de agosto de 2009 inició con artralgias, cefalea frontal intensa, alzas térmicas sin cuantificar, dolor de ojos; por lo anterior acudió con un médico que le indicó una citometría hemática en la que se reportó trombocitopenia. Se envió al Hospital Civil de Tepic para continuar su atención y tratamiento.

A su ingreso el 27 de agosto de 2009, la paciente tuvo tensión arterial de 120/80 mmHg, frecuencia cardiaca y pulso de 80 por minuto, frecuencia respiratoria de 22 por minuto y temperatura de 37°C, coloración de piel y tegumentos normales, fondo de ojos normales, no se palparon adenomegalias, área cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen normal y extremidades sin anormalidades. Se tomó muestra para serología de dengue con resultado positivo para IgM e IgG. Se le realizaron estudios de laboratorio reportándose en la citometría hemática, hemoglobina de 13.5 g/dL, hematócrito de 44.5%, plaquetas 52,000/mm³, leucocitos 4,240/mm³, un día después las plaquetas fueron de 59,300/mm³, leucocitos de 4,400/mm³, TGO de 118 y TGP 95 UI/L. albúmina 3.6 g/dL. El 29 de agosto sólo refirió náusea sin algún otro malestar. La citometría hemática reportó 96,000/mm³ plaquetas, leucocitos de 4 000/mm³, y urianálisis normal. La paciente fue dada de alta del hospital con paracetamol en caso de molestias.

El 25 de septiembre 2009 la paciente fue enviada al servicio de Hematología debido a plaquetopenia de 34,000/mm³, VPM 10.6 fl (valores de referencia 6 a 10 fl), leucocitos de 6 800/mm³, hemoglobina 11.7 g/dL y hematócrito 34.9%.

El aspirado de médula ósea del 26 de septiembre de 2009 reportó disminución de la serie megacariocítica con maduración en megacarioblastos y muy pocos megacariocitos. La muestra para anticuerpos plaquetarios se reportó negativa. Se trató con 50 mg de prednisona al día y se citó a consulta en dos semanas.

El día 7 de octubre de 2009 tuvo recuento de plaquetas de 168 000/mm³, VPM 8.96 fl, leucocitos 17,700/mm³, hemoglobina 12.6 g/dL y hematócrito 37%. Se le indicó continuar con la misma dosis de prednisona y se citó dos semanas después. Volvió a consulta con un recuento de plaquetas de 204,000/mm³ y cita en un mes, sin tratamiento.

Caso 3

Paciente masculino de 27 años de edad, obrero, casado, residente de Tepic, Nayarit. Llegó al servicio de Hematología el día 3 de octubre de 2009 con 40,000 plaquetas por mm³.

Antecedentes heredo-familiares: madre con diabetes mellitus tipo 2 y padre con hipertensión arterial esencial. No fuma ni toma licor, niega enfermedades crónico-degenerativas. Cuando nació tuvo una lesión por quemadura en el pie derecho, por lo que perdió cuatro dedos, en esa ocasión fue trasfundido.

El 15 de agosto de 2009 inició con: cefalea, dolor músculo-esquelético y fiebre alta; diagnóstico: resfriado común. Se trató con penicilina benzatínica y naproxeno; dos días después tuvo melenas y hematemesis. Fue hospitalizado con diagnóstico de dengue por serología. Se trató con soluciones cristaloides, paracetamol y omeprazol. El 23 de agosto de 2009 fue dado de alta del hospital con un recuento de 52,000 plaquetas por mm³, VPM 10.9 fl (normal 7.4 a 11), leucocitos 4 200/mm³, glucosa 119 mg/dL, urea 38 mg/dL, creatinina de 0.8 mg/dL, albúmina de 3.7 g/dL, TGO 75 UI/L, TGP 87 UI/L, y tiempo de protrombina de 11.5 segundos. Posteriormente, el día 28 de agosto las plaquetas aumentaron a 105,000/mm³; sin embargo, 20 días después las plaquetas disminuyeron a 63,000/mm³ después tuvo ascensos y descensos hasta el día 3 de octubre de 2009.

El reporte del aspirado de médula ósea del 5 de octubre 2009 fue de hiperplasia de la serie megacariocítica en diferentes estadios de maduración, con trombocitos maduros, insuficientes para mantener concentraciones mínimas de hemostasia y eosinofilia reactiva. Se trató con 50 mg de prednisona al día; además se solicitó la cuantificación de anticuerpos antiplaquetarios. Desde entonces los reportes de plaquetas fueron de alrededor de 45,000 a 60,000 por mm³. El reporte de plaquetas del 23 de marzo de 2010 fue de 45,000/mm³. En la actualidad el paciente permanece sin medicamentos.

DISCUSIÓN

La púrpura trombocitopénica idiopática es una enfermedad que se diagnostica por exclusión y que se clasifica como aguda o crónica; la primera es más frecuente en niños, precedida por una infección viral y es casi siempre de alivio espontáneo; la segunda la padecen más los adul-

Cuadro 1. Características de los pacientes con trombocitopenia persistente posterior a la infección por dengue hemorrágico

Pacientes	1	2	3
Género/edad	Femenino/46	Femenino/61	Masculino/27
Nadir P/día	2 000/8	52 000/12	n.d.
Nadir L/día	2 000/6	4 240/12	n.d.
Recup Nadir P/día	60 000/20	59 300/1	52 000/1
Recup Nadir L/día	4 400/12	4 400/1	4 200/1
Días con trombocitopenia	178	40	186
Anticuerpos antiplaquetarios	Positivos	Negativos	Negativos
Aspirado de MO			
Megacarioblastos	Presentes	Escasos	Presentes
Megacariocitos	Aumentados	Escasos	Aumentados
Respuesta a esteroides	Buena	Buena	Mala
Condiciones comórbidas	no	HAS	no
Medicamentos	no	alfametildopa	no

tos, raramente secundaria a una infección viral, insidiosa y con frecuencia resistente a casi todos los esquemas terapéuticos.

En los últimos años se han encontrado asociaciones con infecciones crónicas, como: hepatitis C y *H. pylori*. Estas formas secundarias y otras, como la coexistencia con procesos inmunitarios (anticuerpos antifosfolípidicos, antinucleares, etc.), sugieren que los anticuerpos reaccionan contra antígenos plaquetarios surgidos por diferentes mecanismos. La púrpura trombocitopénica idiopática también se clasifica como primaria o secundaria. En la primaria no hay alguna enfermedad coexistente demostrable (origen idiopático), pero casi siempre un mecanismo inmunitario es el común denominador.

Lo hasta aquí expuesto invita a buscar un cambio en el paradigma de la púrpura trombocitopénica idiopática en el que debe pensarse en la existencia de un mecanismo que siempre induce la formación de anticuerpos contra las plaquetas, sólo que no siempre se demuestra.

La epidemiología de la púrpura trombocitopénica idiopática permanece pobremente entendida y demanda gran atención. La incidencia calculada es de 1.6 a 2.68 por cada 100,000 habitantes por año y la prevalencia tiene un rango de 9.5 a 23.6 por 100,000 personas. Hace poco, en un estudio de revisión de púrpura trombocitopénica idiopática efectuado en adultos se reportó una incidencia cruda de 3.9 por 100 000 PYs (95% IC 3.6, 4.1), fue mayor en las mujeres 4.5% por 100,000 PYs (95% IC 4.2, 4.9) que en los hombres 3.2% por 100,000 PYs (95% IC 2.8, 3.5).³ Cuando se utilizan citómetros automatizados la incidencia tiende a ser más alta, porque se identifican muchos pacientes asintomáticos con púrpura trombocitopénica idiopática insidiosa.

Es posible que en las regiones endémicas el dengue tenga repercusiones en la incidencia y la prevalencia de la púrpura trombocitopénica idiopática. Por desgracia, en Nayarit no existen registros epidemiológicos de púrpura trombocitopénica idiopática. Ésta es un síndrome heterogéneo en la patogénesis de la trombocitopenia y su presentación clínica es diversa. De igual manera, los casos reportados en este artículo muestran diferentes datos clínicos y de laboratorio (estados comórbidos, edad, grados de trombocitopenias, anticuerpos antiplaquetarios autólogos, diferentes formas cuantitativas y morfológicas de los megacariocitos en médula ósea y diferentes respuestas terapéuticas con los esteroides). El único dato común fue la asociación con el virus del dengue.

Existen reportes de casos de púrpura trombocitopénica idiopática asociados con virus, inmunodeficiencia adquirida, varicela zoster, hepatitis C⁴ y Epstein Barr.⁵ Hace poco, Luiz José de Souza y colaboradores reportaron un caso de púrpura trombocitopénica idiopática crónica después de haber padecido infección por dengue.¹ Se trató de una mujer de 47 años de edad, con trombocitopenia, que llegó a tener 11,500/mm³. No se le realizaron anticuerpos antiplaquetarios y el hemograma mostró hiperplasia de la serie megacariocítica, como en dos de los pacientes aquí reportados y con respuesta parcial a los esteroides, como en uno de los casos de este artículo.

La trombocitopenia pueden inducirlos varios mecanismos de la fiebre por dengue: infección directa del virus a los megacariocitos y a las plaquetas, mielodepresión de tipo humoral y la depuración de plaquetas condicionada por anticuerpos contra las glicoproteínas de la membrana celular. Los anticuerpos generados por los antígenos proteicos

virales (NS-1) originan una reacción cruzada con antígenos plaquetarios,⁶ aumento de la adhesión plaquetaria a los endotelios vasculares infectados e inflamados (que forman microtrombos) con el consecuente consumo de plaquetas.⁷

En 1993 se reportó el caso de una mujer de 15 años de edad con trombocitopenia persistente posterior a una infección por dengue, presumiblemente por un proceso inmunitario, porque reaccionó adecuadamente al tratamiento con esteroides.⁸

En la púrpura trombocitopénica idiopática asociada con la infección por *H. pylori* el mecanismo fisiopatológico que induce a la trombocitopenia se debe, primero, a la generación y fijación de anticuerpos contra *H. pylori*. En ese proceso temprano las plaquetas activadas entran en contacto con el receptor de la fracción cristalizante gamma IIA (FcγIIA) y con antígenos de *H. pylori*, otras proteínas de las plaquetas, como FvW y gpIB y también interactúan con *H. pylori*. En un proceso tardío, en la segunda generación de anticuerpos (de memoria), cuando existe otro contacto de las plaquetas con *H. pylori*, los anticuerpos atacan mediante una reacción cruzada con los antígenos plaquetarios.⁴

CONCLUSIONES

La púrpura trombocitopénica idiopática es un síndrome concomitante en diversos padecimientos clínicamente heterogéneos, cuyo común denominador es un desajuste inmunológico. Es muy posible que las fracciones estimadas en cada enfermedad que inducen a la púrpura trombocitopénica idiopática sean diferentes entre las regiones del mundo, géneros y genotipos. Por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia de *H. pylori* se estima en 1%, mientras que en Italia y Japón es de 60%.⁴

Mientras no haya alguna enfermedad subyacente a la trombocitopenia inmunitaria (primaria) el diagnóstico será por exclusión. En la experiencia de varios autores la púrpura trombocitopénica idiopática primaria se estima en 80%,⁴ porcentaje muy alto en relación con la púrpura trombocitopénica idiopática secundaria. Sin embargo, antes, las últimas dos enfermedades asociadas con la púrpura trombocitopénica idiopática (virus de la hepatitis C y *H. pylori*) se incluían como parte de las primarias. Esto invita a la reflexión de que no existe púrpura trombocitopénica idiopática primaria, sólo que aún se desconoce la totalidad de afecciones que se asocian con la trombocitopenia autoinmunitaria.

Ahora, con el reporte de nuevos casos de púrpura trombocitopénica idiopática asociadas con virus del dengue, se refuerza aún más la hipótesis expuesta. A esto se agrega que la incidencia y prevalencia de las distintas enfermedades que inducen trombocitopenia autoinmunitaria son distintas en cada una de las regiones del mundo. Sería interesante identificar el porcentaje de pacientes con trombocitopenia permanente posterior a fiebre por dengue. Quizá haya una considerable cantidad de casos en regiones endémicas, sobre todo asintomáticos, porque hasta ahora sólo se han reportado pacientes que sufrieron dengue con trombocitopenias severas.

En los tres casos aquí reportados pudieron cuantificarse las plaquetas antes de enfermar de dengue y se comprobó que no padecían púrpura trombocitopénica idiopática crónica asintomática.

De los casos reportados en este artículo, dos llevaban seis meses con trombocitopenia; el primero con variaciones entre 80,000 y 130,000 plaquetas por mm³, sin tratamiento. En el otro paciente las plaquetas eran menos de 60,000/mm³, también sin tratamiento.

REFERENCIAS

1. De Souza LJ, Gicovate Neto C, Assed Bastos D, da Silva Siqueira EW, Ribeiro Nogueira RM, da Costa Carneiro R, Paes Barbosa Diniz Nogueira F, Vandesteem Pereira L, Soares Gouveia T. Dengue and Immune Thrombocytopenic purpura. *Dengue Bulletin* 2005;29.
2. Rodríguez-Angulo EM, Sosa Muñoz J, García-Miss MR, Farfan-Aleja, Loroño-Pino MA. A case of autoimmune thrombocytopenic purpura and dengue. *Rev Invest Clin* 1997;49:47-49.
3. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *EJH* 2009;83:83-89.
4. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-6521.
5. Kooter AJ, Van der Linden PWG, de Klerk G. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura in adults following viral infections: report of two cases. *Neth J Med* 2002;60:174-176.
6. Kao-Jean Huang, Yee-Shin Lin, Hsiao-Sheng Liu, Trai-Ming Yeh, Ching-Chuan Liu, Huan-Yao Lei. Generation of anti-platelet Autobody During Dengue virus Infection. *Am J Infectious Dis* 2008;4:50-59.
7. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenia purpura. *Transfus Sci* 1998;19:253-259.
8. Leon KW, Srinivas P. Corticosteroid-responsive prolonged thrombocytopenia following dengue hemorrhagic fever. *Med J Malaysia* 1993;48:369-372.

Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (Upshaw-Schulman Syndrome). Case Report and Review of the Literature

Jaime Fragoso-Flores,¹ Evelyn Galo-Hoker,² Guillermo J Ruiz-Delgado,² Guillermo J Ruiz-Argüelles²

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica trombótica se debe a la ausencia o inhibición de la actividad de una proteasa (ADAMTS-13) encargada de cortar los multímeros del factor de Von Willebrand sintetizados por el endotelio. La deficiencia congénita de esta proteasa es la causa del síndrome de Upshaw-Schulman, descrito por primera vez en 1960. El síndrome hemolítico urémico se debe a la deficiencia adquirida de la proteasa durante una infección gastrointestinal por *Escherichia coli* O157:H7 y otras formas adquiridas son autoinmunes, por anticuerpos contra la proteasa. Se han descrito más de 100 casos de deficiencia congénita de ADAMTS 13, con más de 87 mutaciones distintas del gen que la codifica. Ninguno de estos casos procede de bibliografía mexicana o latinoamericana.

Caso clínico: paciente femenina de 10 años de edad, hija única, con antecedentes de trombocitopenia episódica de cinco años de evolución, resistente a diversos tratamientos. La trombocitopenia episódica se acompañaba, en ocasiones, de incremento importante de las DHL, dolor abdominal, hematuria y fiebre. Cuando iba a realizársele la esplenectomía se sospechó deficiencia de ADAMTS-13. La actividad de ADAMTS-13 fue de 0% y los anticuerpos IgG anti-ADAMTS-13 fueron negativos. Los niveles de actividad de ADAMTS-13 en los padres fueron normales. Cuando la niña padecía trombocitopenia se le administraba plasma fresco congelado con resultados favorables inmediatos; se documentaron tres brotes de anemia hemolítica, trombocitopenia, incremento grave de DHL y cifras inconmensurables de ADAMTS-13.

La cantidad de informes en la bibliografía de deficiencia congénita de ADAMTS-13 sigue incrementándose; sin embargo, en nuestro medio permanece como un padecimiento subdiagnosticado. Es necesario tener en cuenta este padecimiento en el diagnóstico diferencial de las trombocitopenias crónicas resistentes y recurrentes en niños.

Palabras clave: púrpura trombocitopénica trombótica, factor de Von Willebrand, deficiencia congénita de ADAMTS-13.

ABSTRACT

Thrombocytopenic thrombotic purpura (TTP) is caused by the absence or inhibition of a protease (ADAMTS-13) that cleaves the von Willebrand factor (vWf) multimers, synthesized by the endothelial cells. In 1960 was described, for the first time, a congenital deficiency of this protease and named Upshaw-Schulman syndrome. The presence of antibodies against the protease is noted in acquired forms of TTP and hemolytic uremic syndrome (HUS); the latter is due to a gastrointestinal infection of *Escherichia coli* O157:H7. Until today, it has been described more than 100 cases of Upshaw-Schulman syndrome, and around 87 different mutations of the encoding gene. None of these cases comes from Mexican or Latin American literature.

Case description: 10 year old female, only child, with intermittent episodes of refractory thrombocytopenia for the last five years. Besides the thrombocytopenia, she also presented a significant increase in lactic dehydrogenase levels (LDH), hematuria, abdominal pain and fever. In order to control the platelet consumption, splenectomy was considered, along with the suspicion of an ADAMTS-13 deficiency. IgG antibodies against ADAMTS-13 were negative, and the protease activity was of 0%.

The activity levels of ADAMTS-13 in both parents were normal. Fresh frozen plasma is given to the girl any time she develops thrombocytopenia, with immediate favorable results. Until now it have been documented three outbreaks of hemolytic anemia, thrombocytopenia, and severe increase in LDH and immeasurable count of ADAMTS-13.

Despite the number of reports about the congenital deficiency of ADAMTS-13 in the literature still growing, in our environment it remains as an underdiagnosed entity. It is necessary to have this disease in mind when we approach a pediatric patient who has a chronic and recurrent thrombocytopenia.

Key words: Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Von Willebrand factor, congenital deficiency of ADAMTS13.

¹ Laboratorios Clínicos de Puebla, Clínica Ruíz.

² Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruíz.

Correspondence: Dr. Guillermo J Ruiz Argüelles. Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruíz. Puebla, Pue. 8B Sur 3710 Puebla 72530, Pue. México. gruiz1@clinicaruiz.com

Recibido: mayo 2013.

Aceptado: julio 2013.

This article should be cited as: Fragoso-Flores J, Galo-Hoker E, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (Upshaw-Schulman Syndrome). Case Report and Review of the Literature. Rev Hematol Mex 2013;14:91-95.

www.nietoeditores.com.mx

Over the past years thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) was described as a classical pentad of symptoms that included microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, fluctuating central nervous system abnormalities, fever and renal impairment. However, it now appears that the classical pentad is infrequently present in the early stages of disease. Only after there is widespread formation of microthrombi and a resultant impact on various organ systems does the full pentad express.¹

TTP was first described by Moschkowitz in 1924 in a 16-year old girl with malaise, upper extremity weakness, fever, petechiae, anemia, and microscopic hematuria leading to death.² Postmortem examination revealed hyaline thrombi in the terminal arterioles and capillaries of multiple organs. Despite numerous case reports of TTP in the literature, this disease is rare and has an estimated incidence of up to 1 per million;^{3,4} fewer than 10% of all cases occur in the pediatric age group.^{3,5}

Its pathogenesis has been related to an inhibition or decrease of the von Willebrand factor cleaving protease (VWF-CP), known as ADAMTS-13 (the thirteenth member of the family of A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombo-Spondin1), a protease that cleaves the unusually large multimers of VWF that are initially synthesized in endothelial cells and released into the circulation.⁶⁻⁸

Evaluation of ADAMTS-13 in plasma is now being used more frequently to support the acute diagnosis of TTP, although this is usually primarily a clinical diagnosis.⁹ The deficiency of ADAMTS-13 activity could be of an inherited or an acquired etiology.¹⁰ Congenital TTP, an autosomal recessive disorder, often described as the Upshaw-Schulman syndrome,¹¹ was first known from case reports in 1960, when Schulman et al, reported an 8-year-old female who had had episodes of thrombocytopenia and hemolytic anemia since birth that responded to plasma infusions.¹²

But TTP is rarely diagnosed in young children. Much more common is the clinically and pathologically similar disorder, hemolytic-uremic syndrome (HUS), defined by thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and renal failure and typically preceded by diarrhea caused by *Escherichia coli* O157:H7.¹³

The spectrum of clinical phenotype in congenital TTP is wide, encompassing neonatal-onset disease and adult onset disease, forms with a single disease episode and

chronic-relapsing forms. To date, 87 mutations of ADAMTS-13 gene are reported in the literature, and account for 106 cases.^{14,15}

None of these cases were taken from Mexican or Latin-American sources, hence the importance to report a case of this etiology in our community.

CLINICAL CASE

A 10 years old female was referred to the Centro de Hematología y Medicina Interna, because of thrombocytopenia, lower limbs ecchymosis, abdominal pain, occasional emesis, headache, palpitations and fever, for the past 5 years. She had only received prednisone and IV Gammaglobulin as treatment.

On admission, the parents were questioned, and they detailed previous diagnosis of intraocular hypertension (left globe), moderate effort dyspnea, hear loss and occasional oral ulcers without hemorrhagic episodes, they denied epistaxis, gingival bleeding, hematuria or other type of macroscopic bleeding.

The physical examination revealed ecchymosis on both lower limbs. The rest of the physical exam was unremarkable. Laboratory analyses were performed (Table 1). The thrombocytopenia was confirmed, besides hematuria and elevation of the reticulocyte count. We also noted a very significant increase in lactic dehydrogenase level (LDH).

Table 1.

Lab test	Result
Anti ADAMTS-13 Antibody (IgG)	7 U/L
ADAMTS-13 Activity	0%
Anti platelets antibody	NEGATIVE
LDH	239U/L

The patient was treated with prednisone, folic acid and fresh frozen plasma exchange without needing hospitalization. Because of the symptoms and the platelet count, an alteration or deficiency of ADAM-TS-13 was considered, so a functional panel was requested by this time (Table 1).

The laboratory results clearly showed a total absent of the metalloprotease ADAMTS-13, which leads to the diagnosis of congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) known as Upshaw-Schulman syndrome. The enzyme activity was analyzed in both parents, and

it was normal. These results made us suspect that one or both parents may be heterozygous for any of the known mutations to ADAMTS-13. Both parents of the patient were also studied for the ADAMTS-13 activity and were normal. The patient is under continuous monitoring of the platelet count (Table 2) and signs of thrombotic events.

Table 2. Clinical and laboratory manifestations of TTP-HUS

- Microangiopathic hemolytic anemia
- Thrombocytopenia, often with purpura but not usually severe bleeding
- Renal function may be normal, but acute renal insufficiency may be present, associated with anuria and may require acute dialysis
- Neurologic abnormalities, usually fluctuating, are common, but patients may have no neurologic abnormalities
- Fever is rare; high fever with chills suggests sepsis rather than TTP-HU

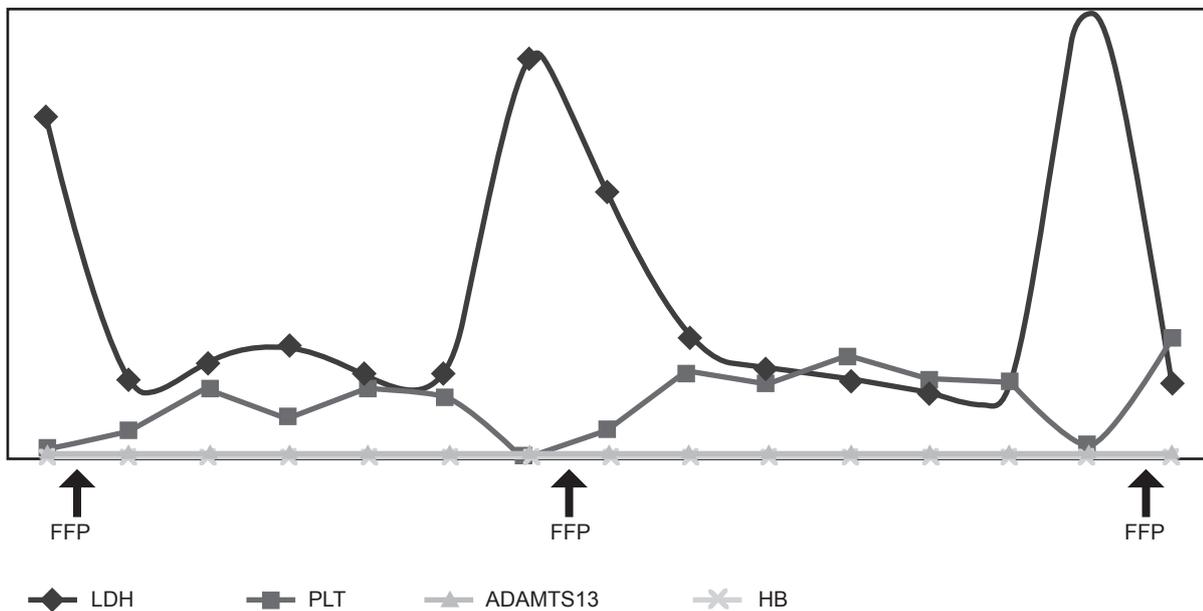
Until now three outbreaks of hemolytic anemia, thrombocytopenia, and severe increase in LDH and immeasurable count of ADAMTS-13 have been documented. Every time she develops thrombocytopenia, a therapy based on fresh frozen plasma exchange is administered, with immediate and favorable results (Figure 1).

DISCUSSION

In 2001, Levy et al demonstrated the presence in plasma of a metalloproteinase called ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombo Spondin Type 1 repeats, 13), responsible for the cleavage of the von Willebrand’s factor (vWf) multimers, once these were secreted by the endothelial cells. The vWf multimers promote the platelet adhesion and aggregation at sites of vascular injury.¹¹ Absence or mutation of this enzyme, as well as an activity inhibition by a specific antibody, results in the generation of platelet thrombi in small vessels, event known as thrombotic microangiopathy (TM), which is the main pathological finding in more than one disease (examples include HELLP syndrome in pregnant women, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura). Clinical manifestations depend on the affected organ, being the most common the kidneys, the brain and the heart, among others.¹⁶

Both diagnoses, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic-uremic syndrome (HUS) are based on almost the same clinical and laboratory tests (Table 2):

In HUS, the stimulation of the endothelial cells by the Shiga toxin (produce by *E. coli* O157:H7) results in the



LDH: Lactic Dehydrogenase PLT: Platelet count. HB: Hemoglobin FFP: Fresh Frozen Plasma Exchange

Figure 1.

production of abnormally large vWf multimers. Thus even with a normal activity of ADAMTS-13 the cleavage capacity is overrated, concluding in the previously mentioned platelet adhesion and aggregation. The highest incidence of this entity is observed in pediatric population.¹⁷

The clinical differentiation between HUS and TTP represents a challenge, especially in the pediatric population, and in most cases a definitive diagnosis cannot be established, and classified as an “idiopathic” thrombocytopenia. If we associate this fact to the high frequency of gastrointestinal infections in our country, it could be suspected that these patients may have HUS, without the apparent need for definitive laboratory confirmatory test.

As we mentioned above, there is an increase in the reports of a congenital deficiency of ADAMTS-13 (Upshaw-Schulman Syndrome). The suspicion of this entity must lead the efforts to ascertain the enzyme activity level, and rule out the presence of an inhibitor (such as a specific antibody) or other causes for TM.

In 2012 George et al published a review of the Oklahoma registry, which is a data base from 1995 to 2011, and it included all the patients (301) treated as a TTP-HUS, and in this series of cases they report a frequency of 23% (70 patients) with severe deficiency (< 10%) of ADAMTS-13 activity.¹⁸

Also it has been described that relapse is the most apparent risk after recovery and is almost totally restricted to patients with severe ADAMTS-13 deficiency, among whom the estimated risk at 7.5 years is 43%. Most relapses occurred within the first 2 years after the initial episode, but could occur more than 10 years after the initial episode.^{19,20} This is an important issue, because, the presence of HUS, if it's treated rapidly, could have a definitive resolution, and do not have recurrence.

Treating a patient with an inherited deficiency of ADAMTS-13 has its own particularities, because the etiology relies in the fact that there is no enzyme to cleave the vWf multimers.

Much has been said about patients in whom TTP has an autoimmune etiology, because, along the use of plasma exchange (PEX), corticoids or other immunomodulating drugs (such as rituximab) shown a delay in the presentation of the relapse episodes, and avoid the complications related with PEX.²¹ In the congenital form the replacement of the enzyme, using fresh frozen plasma or plasma exchange, has a positive effect on the course of the disease, but it does not delay the frequency of relapses.

In this article we have presented a case of a 10-year-old girl, who despite having a congenital deficiency of ADAMTS-13, was treated for over 5 years because of an “idiopathic” thrombocytopenia. The evolution of the patient was not favorable due to the erroneous diagnosis and treatment at the beginning of the disease.

At first the patient disease was treated as an autoimmune disease, but after 5 years with no response, she was referred to our center to investigate the cause of her thrombocytopenia. The initial clinical and laboratory approach did not showed us anything new that in the history of the patient wasn't mentioned, but came to our attention the markedly respond to fresh frozen plasma.

This is a very important matter, because since the publication of the randomized clinical trial by the Canadian Apheresis Group in 1991,²² most of the reports about TTP-HUS and other pathologies with TM are emphatic in the use of PEX or FFPE as essential and urgent treatment, increasing the survival of patients from 10% to 78%, especially in those with a severe deficiency (acquired or congenital) of ADAMTS-13.¹⁹

Our patient was suspected for a congenital form of TTP (Upshaw-Schulman syndrome), and confirmed using a chromogenic ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) technique.

This case reveals that the Upshaw-Schulman syndrome can be found in our community. The clinical and typical laboratory abnormalities in a patient with persistent thrombocytopenia, as well as the respond to FFPE made us suspect this rare disease, in which the correct diagnosis and prompt treatment needs to be established.

REFERENCES

1. Rock, G., Tittley, P. & Taylor, J.R. (1988) Abnormal platelet von Willebrand factor interaction in patients with TTP. *American Journal of Hematology*, 27, 179±183.
2. Moschkowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 1924;51:213–33.
3. Bukowski RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a review. *Prog Hemost Thromb* 1982;6:287–337.
4. Byrnes JJ. Recent therapeutic advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost* 1979;5:199–215.
5. Ruggenenti P. Thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:219–41.
6. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: vonWillebrand factor multimers in chronic relap-

- sing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307:1432–1435.
7. Furlan M, Robles R, Lamie B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996;87: 4223–4234.
 8. Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996;87:4235–4244.
 9. F Peyvandil ,R Palla, L A Lotta, I Mackie, M A Scully, S J Machin. ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8: 631–640
 10. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112: 11–8.
 11. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, Sarode R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw Jr JD, Ginsburg D, Tsai HM. 2001. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 413:488–494.
 12. Schulman I, Pierce M, Lukens A, et al. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal plasma required for platelet production: Chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood* 1960; 16:943–957.
 13. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073–1086.
 14. Luca A. Lotta, Isabella Garagiola, Roberta Palla, Andrea Cairo, and Flora Peyvand. ADAMTS13 Mutations and Polymorphisms in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *HUMAN MUTATION*, Vol. 31, No. 1, 11–19, 2010
 15. Timothy D. Prestidge MBChB, Erica Rurali BiolSciD, Louis Wadsworth MBChB, John K. Wu MBBS, Msc, Jane C. Moore Bsc, ART, Elena Bresin MD. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) with two novel mutations. *Pediatric Blood & Cancer* Volume 59, Issue 7, pages 1296–1298, 15 December 2012
 16. Saad Al Qahtani, et al. Acute renal failure and severe rhabdomyolysis in a patient with resistant thrombotic thrombocytopenic purpura. *International Journal of General Medicine* 2011;4 687–689
 17. Phillip I Tarr, Carrie A Gordon, Wayne L Chandler. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome *Lancet* 2005; 365: 1073–1086
 18. James N. George and Zayd L. Al-Nouri. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology* 2012; 604-609
 19. Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Laˆmmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(8):1500-1511.
 20. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion*. 2004;44(8):1149-1158
 21. Som S, Deford CC, Kaiser ML, et al. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996-2011 [published online ahead of print April 15, 2012]. *Transfusion*. doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03646.x.
 22. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1991; 325(6):393-397.

Respuesta exitosa con CHOP en una paciente con enfermedad de Castleman multicéntrica variedad plasmocítica

Carlos S Ron-Guerrero,¹ Ana Lucía Ron-Magaña²

RESUMEN

La enfermedad de Castleman es un padecimiento raro, de mal pronóstico, sin tratamiento en la variedad plasmocítica, que se caracteriza por afectación multiorgánica e insuficiencia multisistémica. Cuando se manifiesta en forma atípica su diagnóstico es difícil, sobre todo porque es simuladora de muchas enfermedades neoplásicas de origen linfático y no linfático. Se describe el caso de una paciente de 47 años de edad, con enfermedad de Castleman multicéntrica avanzada, con presentación agresiva, ascitis recurrente, pobre infiltración a los ganglios linfoides, infiltración linfoplasmocítica en la médula ósea y fosfatasa alcalina muy elevada. El diagnóstico se retrasó y la enfermedad avanzó; sin embargo, la respuesta al tratamiento con CHOP fue exitosa. La presentación clínica atípica y la buena respuesta al tratamiento de este caso motivaron su reporte.

Palabras claves: Castleman, ascitis recurrente, infiltración linfoplasmocítica en médula ósea, fosfatasa alcalina, CHOP.

Las características histopatológicas completas de la enfermedad de Castleman las describió Benjamín Castleman en 1954.¹ Es un padecimiento raro que se manifiesta con gran crecimiento del tejido linfoide, sin preferencia de género. Se ha especulado que su origen es

ABSTRACT

Castleman's disease is a rare condition. With poor prognosis in untreated plasma cell variety, characterized by multiorgan and multisystem failure. It is difficult to diagnose when it presents atypically and be cause it is simulating many neoplastic diseases of origin lymphatic and no lymphatic. We describe a case of a 47 year old female with advanced multicentric Castleman disease with aggressive presentation, recurrent ascites, poor infiltration lymph nodes, bone marrow lymphoplasmacytic infiltration and very high alkaline phosphatase. The diagnosis was delayed and the disease advanced, however the response to treatment with CHOP has been successful. The atypical clinical presentation and good response to treatment of this case motivating this report.

Key words: Castleman, recurrent ascites, bone marrow lymphoplasmacytic infiltration, alkaline phosphatase, CHOP

un proceso inflamatorio inmunológico crónico, reactivo a un estímulo desconocido.^{1,3} Se clasifica en tres variantes histopatológicas: hialino-vascular, plasmocítica y mixta.² Desde el punto de vista clínico se manifiesta de dos formas: localizada en 80% de los casos (casi siempre es hialino-vascular), torácica, benigna y curable la mayor parte de las veces, con resección quirúrgica de la masa tumoral. La forma multicéntrica se manifiesta con afectación multisistémica, suele ser grave, asociarse con enfermedades autoinmunitarias, infecciones virales o neoplasias, como: linfomas, mieloma y POEMS o, bien, puede ser idiopática.³⁻⁵ La enfermedad de Castleman multicéntrica puede ser resistente a los esteroides y la quimioterapia, se han utilizado diversas modalidades terapéuticas como: interferón, rituximab y talidomida, entre otras. Incluso, se ha recurrido al trasplante autólogo y la esplenectomía con respuestas positivas inconsistentes.⁶⁻¹⁰

El propósito de este reporte es informar la presentación inicial atípica en esta paciente con enfermedad de Castleman variedad multicéntrica, con pobre implicación

¹ Hematólogo internista, Centro Estatal de Cancerología de Nayarit.

² Hematóloga internista, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, Jal.

Correspondencia: Dr. Carlos S Ron-Guerrero. Centro Estatal de Cancerología de Nayarit, Av. Enfermera s/n. Tepic 63170 Nayarit. carlosronguerrero@gmail.com

Recibido: mayo 2013.

Aceptado: junio 2013.

Este artículo debe citarse como: Ron-Guerrero CS, Ron-Magaña AL. Respuesta exitosa con CHOP en una paciente con enfermedad de Castleman multicéntrica variedad plasmocítica. Rev Hematol Mex 2013;14:96-100.

www.nietoeditores.com.mx

linfoide, infiltración a médula ósea, fosfatasa alcalina muy elevada, ascitis intensa y recurrente. La respuesta exitosa con CHOP y la revisión de sus características clínicas justifican su publicación.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 47 años de edad, costurera y ama de casa, viuda, con tres hijos, sin antecedentes familiares de neoplasias ni enfermedades metabólicas. Luego de múltiples ingresos a hospitales por ascitis recurrente, alteraciones en la citometría hemática y participar en protocolos de estudio sin diagnóstico, consultó a un hematólogo.

Cuatro meses previos al diagnóstico de enfermedad de Castleman inició con dolor en el epigastrio, sensación de plenitud temprana, fatiga fácil y pérdida de peso de 5 kg en un mes, vómitos esporádicos, sin diarrea. Los estudios de laboratorio mostraron: hemoglobina de 9.6 g/dL, hematócrito 30%, VCM de 88 fl, plaquetas y leucocitos normales, perfil tiroideo normal, hierro sérico de 60 mcg/dL, ferritina sérica de 312 ng/mL, anticuerpos péptido cíclico citrulinados (IgM) 3.7 (normal <5.0), glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, transaminasas, bilirrubinas y deshidrogenasa láctica normales. La albúmina fue de 3.2 g/dL y las globulinas de 4.0 g/dL (normal hasta 3.6). El factor reumatoide fue positivo 1:160 y la PCR 1:80. Un ultrasonido de tiroides mostró que la glándula estaba normal, dos nódulos laterales en el cuello de 1 y 1.5 cm de diámetro. La endoscopia con toma de biopsia evidenció gastritis leve crónica inespecífica, sin ulceraciones y la colonoscopia mostró proctitis sin evidencia de malignidad. Recibió inhibidores de bomba y sintomáticos para la colitis y proctitis, sin mejoría.

Un mes después a los síntomas descritos se agregaron: dificultad respiratoria progresiva, tos productiva hialina en un principio, luego se tornó amarilla verdosa, sin fiebre. Una radiografía de tórax y TAC mostraron sólo densidad parahiliar aumentada, sin nódulos ni infiltraciones pulmonares o mediastinales. En la tinción de gram y el cultivo de las secreciones se mostraron y crecieron bacterias de la flora normal.

Cuatro meses después, la paciente inició con crecimiento abdominal, edema de miembros pélvicos, fatiga intensa con postración en cama la mayor parte del día. La hemoglobina fue de 6.8 g/dL, hematócrito 21%, VCM 96 fl, leucocitos de 13,900/mm³, con monocitosis de

13%, plaquetas de 102,000/mm³, TP y TTP ligeramente alargados, albúmina de 2.1 g/dL, globulinas de 5.7 g/dL, GGT de 186 U/L (normal hasta 36 U/L), fosfatasa alcalina 1281 U/L (normal hasta 105 U/L), urea de 217 mg/dL, creatinina de 2.31 mg/dL y potasio sérico de 6.0 mEq/L. El examen general de orina mostró cilindros hialinos de 2 a 5 por campo. Una tomografía mostró consolidación pulmonar parahiliar bilateral, ascitis, bazo de 14x13 cm, sin evidencia de lesiones focales o difusas; se descartó tumor de ovarios. El hígado no mostró lesiones, sin dilatación de sinusoides hepáticos, ni tumoración en el páncreas. El estudio citoquímico y citológico del líquido ascítico mostró un fondo proteináceo, sin identificación de células neoplásicas ni micobacterias. Otros estudios fueron negativos para hepatitis A, B y C, anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso y ELISA. El antígeno carcinoembrionario, alfa-fetoproteína y CA 125 fueron normales. La paciente fue dada de alta el 16 de abril del 2012 con los diagnósticos de cirrosis hepática Child Pugh B, síndrome hepato-renal tipo II, y con probable tumor en el ovario. Se le prescribió tratamiento con omeprazol, propranolol, furosemida y cita abierta a Medicina interna con nuevos estudios de función hepática.

A los cinco meses de haber iniciado su padecimiento, la paciente tuvo desgaste físico severo, con pérdida de peso de 12 kilos, postración en cama, palidez generalizada, sin ictericia, dos ganglios en la cara lateral izquierda del cuello, de 1 y 1.5 cm de diámetro. Abdomen a tensión por la ascitis intensa, edema hasta el tercio proximal de las piernas. Una citometría hemática mostró hemoglobina de 6.6 g/dL, plaquetas de 75,000/mm³. Se le transfundieron dos unidades de concentrados eritrocitarios, se le realizó paracentesis terapéutica y para el estudio del líquido ascítico se le administraron soluciones cristaloides y albúmina. Se le hizo un aspirado de médula ósea y biopsia de un ganglio del cuello. La biopsia de médula ósea por aspiración de esternón mostró infiltrado linfoplasmocítico y disminución de la celularidad medular (Figura 1), se descartó macroglobulinemia de Waldstrom (IgM 129 mg/dL, normal hasta 260 mg/dL). La biopsia del ganglio mostró una cápsula sin afectación pero con hiperplasia de folículos de diferentes tamaños, con infiltrado de células plasmáticas, con zonas de esclerosis e hialinización en disposición en capas de cebolla (Figuras 2 y 3). La inmunohistoquímica reportó enfermedad de Castleman variedad plasmocítica.

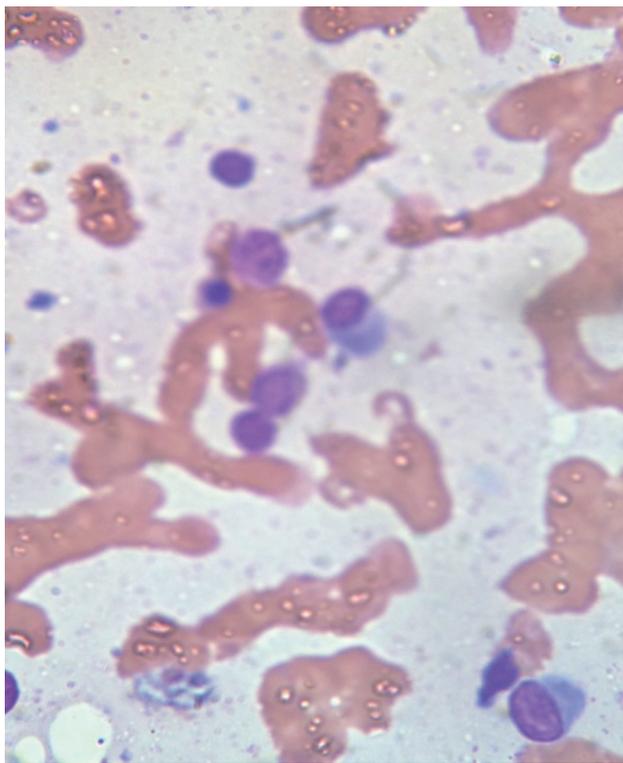


Figura 1. Microfotografía que muestra la escasa celularidad de la médula ósea e infiltrado linfoplasmocítico.

Antes de contar con el resultado de la biopsia del ganglio, la paciente se dio de alta del hospital y se inició tratamiento con 6 mg de dexametasona al día; con este tratamiento hubo mejoría clínica y desaparecieron los síntomas sistémicos. El día 5 de junio se inició el tratamiento con vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona. La ascitis comenzó a desaparecer, aumentó de peso y tuvo más apetito. Se le aplicaron seis ciclos de CHOP y la paciente ya no tiene ascitis, su estado general es normal y efectúa sus actividades laborales normales. La hemoglobina fue de 13.5 g/dL, hematocrito de 42.7 %, VCM de 91 fl, leucocitos de 5,040/mm³, plaquetas 397,000/mm³, urea 32 mg/dL, creatinina 0.7 mg/dL, fosfatasa alcalina 121 U/L, albúmina 4.3 g/dL, globulinas 3.4 g/dL y DHL 254 U/L. Continúa con talidomida 50 mg cada 12 horas por día.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Castleman es un padecimiento raro. La variedad más frecuente es la de tipo idiopático, más que la asociada con otra enfermedad. En una serie reciente de 28 pacientes, 18 fueron idiopáticos y 10 con la enfermedad asociada con padecimientos autoinmunitarios, con

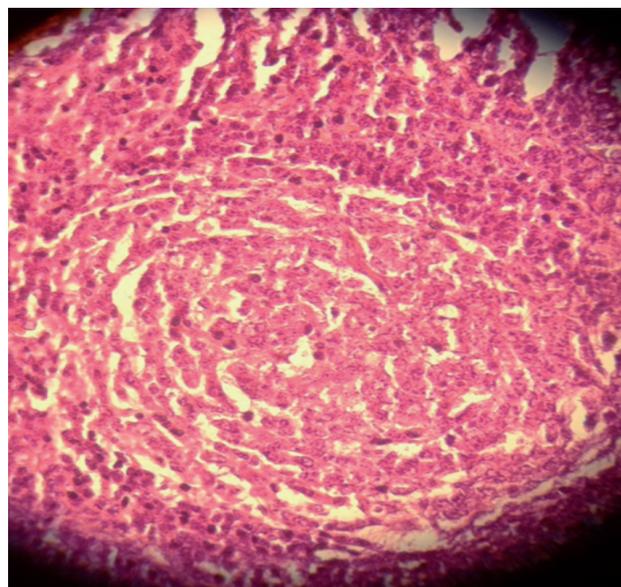
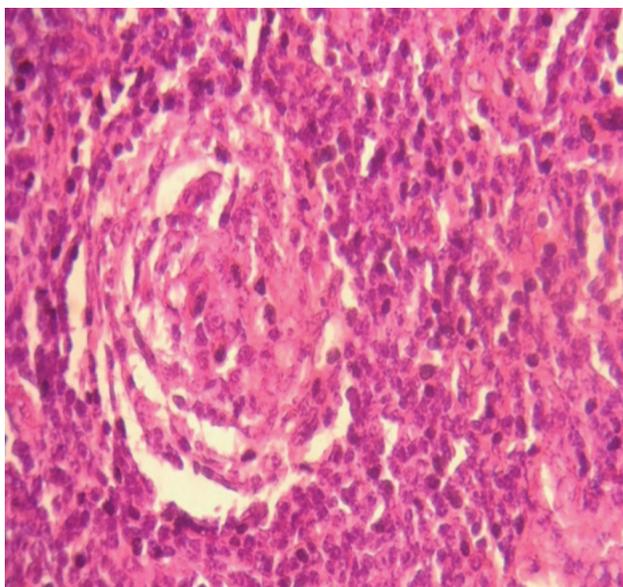


Figura 2 y 3. Corte histológico del ganglio cervical que muestra el infiltrado linfoplasmocítico y la distribución de nódulos concéntricos "tela de cebolla".

infrecuente hiperglobulinemia policlonal prominente.⁵ El caso que se reportó tuvo características clínicas y de laboratorio compatibles con un Castleman idiopático con hiperglobulinemia policlonal no severa.

Cerca de 90% de los casos de enfermedad de Castleman multicéntrica son de la variedad plasmocítica. El 80% de los pacientes con la variante de células plasmáticas o la variante mixta comúnmente tienen síntomas sistémicos: malestar general, debilidad, fatiga, fiebre, sudoraciones nocturnas, anorexia y pérdida de peso. La hepatomegalia y la esplenomegalia ocurren en 75% de los casos. Las anormalidades de laboratorio son comunes, incluidas: anemia, concentraciones bajas de ferritina, elevación de la eritrosedimentación, anticuerpos antinucleares, fibrinógeno, proteína C reactiva, transaminasas hepáticas y anormalidades en el urianálisis. El 40 a 50% de los pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica cursan con herpes virus tipo 8 (HHV-8) y HIV negativo.¹¹ El caso aquí reportado tuvo síntomas sistémicos severos: debilidad, fatiga, malestar general, anorexia y pérdida de peso, con síntomas paraneoplásicos (ascitis severa resistente, bronquiolitis y glomerulopatía) y síndrome hepatorenal, sin fiebre, ni sudoraciones nocturnas, con esplenomegalia sin hepatomegalia y poca afectación de ganglios linfáticos. También se encontró: anemia severa, trombocitopenia, hiperglobulinemia, ferritina y proteína C reactiva elevadas, hipoalbuminemia severa, con transaminasas normales, la fosfatasa alcalina aumentó incluso 10 veces el valor máximo normal. Además, en la médula ósea se encontró infiltración linfoplasmocítica semejante a la del ganglio biopsiado.

La presentación clínica de la enfermedad de Castleman, en cualquiera de sus variedades, suele ser con infiltración importante del tejido linfoide (ganglios linfáticos, hepatoesplenomegalia); con menor frecuencia, infiltración a la médula ósea y, cuando ocurre, la descripción histológica no se reporta debidamente. En nuestra paciente, el aspirado de la médula ósea de esternón mostró infiltrados focales de linfocitos y células plasmáticas, parecido a uno de los casos de la serie reportada por Kreft.¹² En realidad se desconoce la prevalencia de afectación de la médula ósea en la enfermedad de Castleman; sin embargo, en casos de diagnóstico difícil y con alteraciones inmuno-hematológicas, como en nuestra paciente, es una oportunidad más para orientar el diagnóstico.

Existen diversos síntomas y síndromes paraneoplásicos asociados con la enfermedad de Castleman, sobre todo de la forma multicéntrica. Por ejemplo: ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, anasarca, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune, varias formas de afectaciones renales, pulmonares y dérmicas.¹³ La neuropatía ocurre en cerca de 10% de los casos, y cuando coexiste deben sospecharse otras características del síndrome de POEMS (proteína monoclonal y lesiones osteoescleróticas).^{13,14} El caso aquí reportado se caracterizó clínicamente por: malestar general, debilidad, fatiga intensa, anorexia, pérdida de peso, ascitis severa resistente, esplenomegalia, notable pobre crecimiento de nódulos linfáticos periféricos y sin crecimiento detectado por tomografía de los ganglios centrales. Esto suele observarse con frecuencia en pacientes con enfermedad de Castleman asociada con HIV, pero con trombocitopenia, leucopenia y afectación pulmonar. La prueba de ELISA de nuestro paciente resultó negativa, no se investigó si tenía HHV-8.

En la enfermedad de Castleman la ascitis se considera una manifestación clínica paraneoplásica; sin embargo, puede ser secundaria a la disminución de la presión oncótica por la hipoalbuminemia, como ocurrió en nuestra paciente, y en otro más donde López y colaboradores reportaron a una paciente de 42 años de edad en donde la ascitis fue el único síntoma.¹⁵ En otro estudio se investigó la enfermedad de Castleman de abdomen con el propósito de definir el espectro de las imágenes y su correlación con los resultados clínico-patológicos. De los 17 pacientes con enfermedad de Castleman abdominal, 6 tuvieron enfermedad diseminada y sólo 3 tuvieron ascitis con linfadenopatía y organomegalia inespecífica.¹⁶ En realidad, en la enfermedad de Castleman sigue sin conocerse el mecanismo fisiopatológico de la ascitis.

Nuestro paciente tuvo concentraciones de fosfatasa alcalina muy elevadas, GGT elevada y transaminasas normales; se descartó un proceso obstructivo y la TAC no evidenció defectos infiltrativos, ni tumores en el hígado. En pacientes con enfermedad de Castleman los valores de esta enzima son de concentraciones distintas, con o sin elevaciones de las transaminasas hepáticas y con o sin dilatación de los conductos biliares; sin embargo, de todos los reportes revisados, no se encontró uno con una fosfatasa alcalina diez veces más el valor máximo de referencia, como en el caso que nos ocupa;¹⁷⁻²⁰ quizá pudiera considerarse una manifestación paraneoplásica.

Las líneas de tratamiento de la enfermedad de Castleman son con diversas opciones. Existe unanimidad en la forma localizada, la utilidad de la extirpación de la masa o la radioterapia local permanecen uniformes. No así en la forma multicéntrica, para la que existen diversas modalidades terapéuticas con resultados inconsistentes. Para recurrir a una terapéutica más racional en pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica debe considerarse la existencia de alguna enfermedad asociada, ya sea neoplasia, inmunológica o infección viral. Para la variedad multicéntrica no asociada con HIV, herpes virus HHV-8 u otro tipo de virus, la quimioterapia citorreductora parece ser una buena estrategia. Los reportes más recientes sugieren que rituximab puede ser útil para pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica con expresión CD20,^{11,21} no así cuando las células de la enfermedad están ausentes para este marcador.²² La estrategia terapéutica para estos pacientes pudiera ser mejor con quimioterapia citorreductora.

El caso que aquí se comunica es con enfermedad de Castleman multicéntrica sin evidencia de infección viral, tratado con CHOP, con respuesta muy buena desde el primer ciclo de quimioterapia, los síntomas sistémicos, incluida la ascitis, desaparecieron por completo con los primeros cuatro ciclos. Después de seis meses de haber suspendido la quimioterapia la paciente continúa en remisión total.

REFERENCIAS

1. Castleman B, et al. Case X40011. Hyperplasia mediastinal lymph node. *New Engl J Med* 1954;250:26-30.
2. Flendrig JA, Schillings PHM. Benign giant lymphoma: The clinical signs and symptoms and the morphological aspects. *Folia Med* 1969;12:119-120.
3. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of the giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;29:670-683.
4. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, et al. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;69:86-90.
5. Kojima M, Nakamura N, Tsukamoto N, Otuski Y, Shimizu K, Kobayashi S, Kobayashi H, Murase T, Masawa N, Kashimura M, Nakamura S. Clinical implications of idiopathic multicentric Castleman's disease among Japanese: a report of 28 cases. *Int J Surg Pathol* 2008;391-398.
6. Abdou S, Salib H. An extra ordinary response of Castleman's Disease to rituximab. *Blood* 2004;104:49b. Abstract 3849.
7. Pavlidis NA, Briassoulis E, Klouvas G, et al. Is interferon- α an active agent in Castleman's disease? *Ann Oncol* 1992;3:85-86.
8. Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003;73:48-53.
9. Repetto L, Jaiprakash MP, Selby PJ, et al. Aggressive angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) treated with high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation. *Hematol Oncol* 1986;4:213-217.
10. Lerza R, Castello G, Truini M, et al. Splenectomy induced complete remission in a patient with multicentric Castleman's disease and autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol* 1999;78:193-196.
11. Dispenzieri A, Pittaluga S, Facchetti F, Fevillard J, Jaffe ES. Diagnosis and management of disorders that can mimic lymphoma. In: James O Armitage, Peter M. Mauch, Nancy Lee Harris, Bertrand Cpiffier, Riccardo Dalla-Favera eds. *Non-Hodgkin Lymphomas*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010;557-564.
12. Kreft A, Weber A, Springer E, Hess G, Kirkpatrick CJ. Bone marrow findings in multicentric Castleman Disease in HIV-negative patients. *Am J Surg Pathol* 2007;31:398-402.
13. Dispenzieri A. Castleman disease. *Cancer Treat Res* 2008;142:293-330.
14. McCarty MJ, Vukelja SJ, Bank PM, et al. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995;21:291-330.
15. López-Krauletz S, Nellen-Hummel H, Jacobo-Rubalcava A, Iparraguirre-Palomeque V, Flores-Figueroa F, Ayala-Hernández I, Halabe-Cherem J. A 42 years old woman with ascitis and presence of generalized linfadenopathy. *Gac Méd Méx* 2005;141.
16. Tae JK, Joon KH, Young HK, Tae KK, Byung IC. Castleman Disease of the Abdomen: Imaging Spectrum and Clinicopathologic Correlations. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2001;25:207-214.
17. Izuchukwu SI, Tourbak k, Mahoney MC. An unusual presentation of Castleman's Disease: a case report. *BMC Infectious Diseases* 2003;3:20 doi:10.1186/1471-2334-3-20.
18. Gupta Capt MK, Magu Col SK, Behl A. Multicentric Castleman's Disease. *MJAFI* 2002;58:250-252.
19. Modak D, Ganguly RR, Haldar SN, Samanta PS, Pramanik N, Guha SK. Castleman's Disease in HIV infected patient from Eastern India. *JAPI* 2008;56.
20. Moss SF, Thomas DM, Mulnier C, McGill IG, Hodgson HF. Intestinal Lymphangiectasia associated with angiofollicular Lymph node hyperplasia (Castleman's Disease). *Gut* 1992;33:135-137.
21. Yeon SH, Bae KE, Won KJ, Kyoung SB, Jin Sk, Soo BK. Complete Remission in Patient with Human Herpes Virus-8 Negative Multicentric Castleman Disease Using CHOP Chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2009;41:104-107.
22. Bourlon-Cuellar R, Gallegos C, Zárate-Osorno A, Carrillo J, Martínez M y col. Enfermedad de Castleman: reporte de un caso. *Med Int Mex* 2012;28:67-72.

Timoma asociado con aplasia pura de serie roja en una paciente de 78 años de edad. Informe de un caso

Luis Humberto Cruz-Contreras, Sareni Chávez-Martínez, María Leilanie Arias-González

RESUMEN

El timoma es una neoplasia de baja prevalencia originada de células epiteliales del timo. Su localización más frecuente es el mediastino anterior. Puede aparecer en localizaciones ectópicas. Más de la mitad de los casos son asintomáticos, el resto se asocia con síndromes paraneoplásicos, como la miastenia gravis y la aplasia pura de serie roja.

Caso clínico: paciente femenina de 78 años de edad, que acudió a consulta debido a la aparición de datos clínicos de anemia y tos crónica. Se descartaron las causas comunes de anemia. El aspirado de médula ósea reveló: aplasia pura de serie roja. Los estudios de imagen mostraron un tumor grande en el lado derecho del hemitórax, dependiente del mediastino, de bordes debidamente definidos y de apariencia sólida. Se realizó toracotomía anterolateral. La pieza quirúrgica era de superficie lisa y vascularizada. Los cortes histológicos revelaron una neoplasia con tabiques delgados de tejido conectivo y doble población celular, compuesta por linfocitos pequeños no neoplásicos y células epiteliales. Las tinciones de inmunohistoquímica confirmaron la estirpe de las células epiteliales y los linfocitos T inmaduros. El diagnóstico histopatológico fue de timoma de tipo mixto. Las localizaciones ectópicas pueden dificultar el diagnóstico. Los métodos de imagen más útiles son la tomografía y la resonancia magnética. La aplasia pura de serie roja se presenta incluso en 5-10% de los casos. En la mayoría de los casos la cirugía es el tratamiento de elección, la radioterapia y quimioterapia tienen un rol mal definido.

Palabras clave: timoma, aplasia pura de serie roja.

Hospital General Dr. Miguel Silva, Departamento de Anatomía patológica, Secretaría de Salud, Morelia, Michoacán

Correspondencia: Dr. Luis Humberto Cruz Contreras. Sierra Madre Oriental 279. Morelia 58117, Michoacán. luish_cruz@hotmail.com

Recibido: mayo 2013.
Aceptado: junio 2013.

Este artículo debe citarse como: Cruz-Contreras LH, Chávez-Martínez S, Arias-González ML. Timoma asociado con aplasia pura de serie roja en una paciente femenina de 78 años de edad. Informe de un caso. Rev Hematol Mex 2013;14:101-104.

www.nietoeditores.com.mx

ABSTRACT

Thymoma is the epithelial thymic neoplasm, they are rare, with a prevalence ranging from 0.2% to 1.5% of all neoplasm. Anterior mediastinum is the most frequent localization. Ectopic localizations can occur. Over half of the cases present as asymptomatic chest mass the rest in association with paraneoplastic syndromes. The most frequent of all is myasthenia gravis.

Case report: We present the case of a 78 year old female patient who presented with clinical signs and symptoms of anemia. The blood count showed normal mean corpuscular volume and normal mean corpuscular hemoglobin. Bone marrow aspiration revealed pure red cell aplasia. Chest X-ray and CT showed the presence of a tumor located in right hemithorax, with well-defined borders, attached to the mediastinum. The patient then was submitted for surgery for tumor resection. The surgical specimen had smooth, lobulated surface. Microscopic examination revealed that the tumor had two types of cells, non-neoplastic small lymphocytes and epithelial cells. Immunohistochemistry stains were performed. CD3 and CD99 antigen was expressed in the non-neoplastic lymphocytes confirming the immature T lymphocyte origin. Epithelial cell expressed cytokeratin. Mixed type thymoma with tumor free margin was diagnosed. Ectopic localizations can make diagnosis difficult. Pure red cell aplasia is present in 5-10% of cases. Surgery is the treatment of choice in most cases, the utility of chemotherapy and radiotherapy is not well established.

Key words: Thymoma, Pure red cell aplasia.

Las neoplasias del timo son parte de un espectro que va desde timoma hasta el carcinoma tímico. El timoma es la neoplasia epitelial tímica que puede, o no, encontrarse acompañada de linfocitos no neoplásicos. Su prevalencia es de 0.2 a 1.5% de todos los tumores. Es más común en adultos en la cuarta y quinta décadas de la vida; sin embargo, puede aparecer a cualquier edad. La localización más común es el mediastino anterior y superior; existen localizaciones ectópicas del timoma, como en la región cervical y tiroides, entre otras, que representan 4% de los timomas.¹ Por imagen, son tumores de bordes

bien delimitados y densidad homogénea. En más de 50% de los casos pueden ser asintomáticos; la otra mitad se asocia con síndromes paraneoplásicos y manifestaciones por compresión de estructuras vecinas. La miastenia gravis es el síndrome paraneoplásico que más se asocia con esta neoplasia.² Se forman anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en unión neuromuscular y se manifiesta con: visión borrosa, disfagia y debilidad muscular. Sólo 10-12% de los pacientes con miastenia gravis tiene un timoma asociado. La aplasia pura de células rojas es la segunda manifestación clínica en frecuencia y aparece en 5 a 10% de los casos de timoma. Existen también otras neoplasias tímicas menos frecuentes.³

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 78 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento, originaria del El Rosario y residente de Angangueo, Michoacán, México. Ingresó a nuestro hospital con datos clínicos y bioquímicos de anemia. El estudio inicial se orientó a descartar sangrado del tubo digestivo. La panendoscopia no mostró evidencias de sangrado activo, ni antiguo. La paciente cursaba con tos crónica (de tres años de evolución). Se realizó una búsqueda intencionada de causas hematológicas y neoplásicas de la anemia. A la exploración física la paciente tuvo palidez de tegumentos y mucosas. La exploración del tórax mostró hipoventilación bibasal bilateral, sin dificultad respiratoria. La anemia era normocítica normocrómica, con cifras de hemoglobina incluso de 4.3 g/dL (anemia grado IV), con cuenta de reticulocitos baja, el resto de las líneas hematopoyéticas estaban sin alteraciones. La telerradiografía de tórax mostró un tumor en el lado derecho del hemitórax, de forma oval, bien delimitado de aproximadamente 15 cm de diámetro, a la altura de la aurícula derecha. La tomografía mostró un tumor grande en el tórax del lado derecho que dependía del mediastino, de bordes bien delimitados, aspecto nodular, densidad homogénea, en estrecha relación con la pleura y el pulmón del mismo lado. Figura 1

El aspirado de médula ósea mostró aplasia selectiva de la serie roja, con predominio relativo de precursores granulocíticos. La biopsia fue guiada por tomografía, pero insatisfactoria para diagnóstico; por eso la paciente fue llevada a toracotomía anterolateral derecha para resección del tumor. Durante la disección el tumor estaba en relación

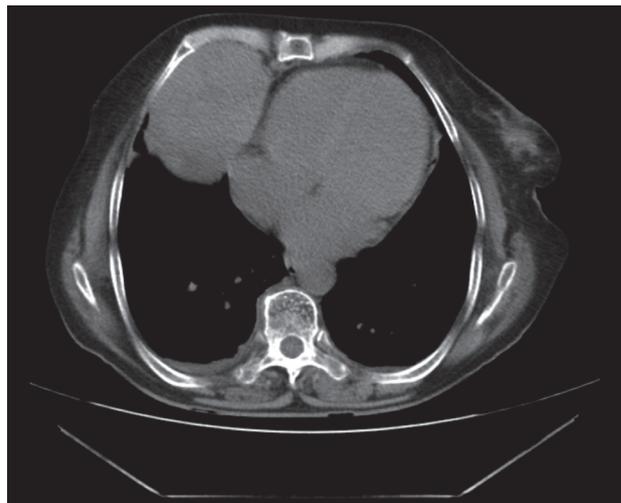


Figura 1. TAC de tumor en hemitórax derecho, de bordes bien delimitados, aspecto ovoide, densidad homogénea con relación estrecha con la pleura y el pulmón.

estrecha con el pericardio y el lóbulo medio del pulmón derecho. Tenía un pedículo vascular con rama arterial proveniente de la aorta descendente.

En el departamento de Anatomía patológica se recibió una pieza quirúrgica ovoide, que midió 20x15x12 cm, de superficie lisa vascularizada, color marrón claro, al corte de consistencia media, superficie color blanquecino, de aspecto lobulado, con áreas quísticas.

Los cortes histológicos revelaron una neoplasia con tabiques delgados de tejido conectivo y doble población celular, compuesta por linfocitos pequeños no neoplásicos, y células epiteliales fusocelulares en áreas con aspecto epiteloide. Estas células tenían moderado citoplasma eosinófilo claro y núcleo central de contorno irregular y cromatina fina, con nucléolo inaparente. Figura 2

Se realizaron tinciones de inmunohistoquímica. Los linfocitos fueron positivos para CD3 y CD99, confirmando su naturaleza de linfocitos T inmaduros. Las células epiteliales mostraron positividad para citoqueratina AE1/AE3. También se realizaron reacciones para proteína S100, CD68, antígeno de membrana epitelial, antígeno carcinoembrionario y vimentina, con el fin de descartar otras entidades patológicas, su resultado fue negativo. El diagnóstico anatomopatológico fue de timoma tipo mixto (AB), de acuerdo con la OMS, sin tumor en el borde quirúrgico (etapa Masaoka I).

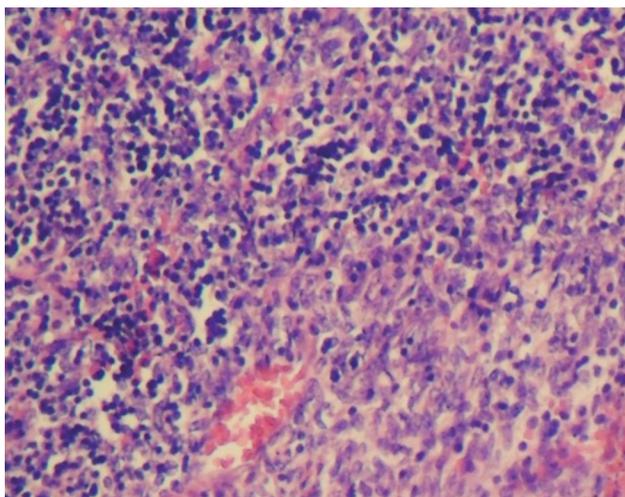


Figura 2. Aspecto microscópico, cortes histológicos teñidos con HE a bajo aumento (40x) donde se observa la doble población celular, linfocitos pequeños no neoplásicos y células epiteliales fusocelulares que se disponen en haces.

DISCUSIÓN

La localización más común del timoma es el mediastino anterior; sin embargo, algunos casos tienen una localización menos común, como la región cervical, tiroides, pleura y tórax. Las localizaciones ectópicas son raras y pueden dificultar el diagnóstico. Se cree que se originan a partir del tejido tímico que queda atrapado durante la migración del primordio tímico en el transcurso de la vida embrionaria.^{4,5} Desde el punto de vista clínico, menos de la mitad de los timomas se asocian con síndromes paraneoplásicos.^{6,7,8} Cuando existe un síndrome paraneoplásico, y un estudio de imagen con tumor mediastinal, el diagnóstico de timoma es altamente probable; en estos casos se prefiere la resección quirúrgica del tumor, sin biopsia previa a la cirugía. La aplasia pura de células rojas aparece en 5 a 10% de los casos de timoma y es causada por una reacción inmunológica anormal contra los precursores eritroides en la médula ósea. Clínicamente, la aplasia de células rojas puede manifestarse como debilidad, palidez, hemoglobina baja en un estudio de rutina, o bien como insuficiencia cardíaca compensada. Ésta puede remitir tras la resección del tumor o, bien, puede persistir durante muchos años. Durante el tiempo que se requiera deben administrarse transfusiones de paquete globular.⁹ La tomografía y la resonancia magnética son los métodos de elección para evaluar la extensión tumoral.¹⁰ De acuerdo con la OMS,

el timoma se clasifica como: tipo A, cuando la mayor parte de las células epiteliales son fusiformes, tipo B cuando las células epiteliales son de aspecto epiteliode; este tipo, a su vez, se subclasifica en B1 cuando predominan los linfocitos no neoplásicos, B2 cuando la proporción de células epiteliales y linfocitos no neoplásicos es similar y en B3 cuando predominan las células epiteliales. Existen formas intermedias donde hay una mezcla de células fusiformes y epitelioides designadas como AB. En esta clasificación el tipo C corresponde al carcinoma tímico.¹¹

Los estudios de inmunohistoquímica pueden ser desorientadores, sobre todo en el estudio de un timoma de localización poco habitual. Las células epiteliales pueden expresar marcadores, como citoqueratinas, AME, CEA, mientras que los linfocitos suelen ser positivos para marcadores T y con frecuencia tienen positividad para CD99 y TdT.^{12,13} Para su etapificación se usa el sistema de Masaoka. La etapa 1 es de tumores bien encapsulados y sin invasión capsular microscópica. La etapa 2 es de invasión microscópica en la cápsula, grasa circundante, o pleura mediastinal. La etapa 3 corresponde a tumores con invasión macroscópica a estructuras vecinas. La etapa 4a es cuando existe diseminación pleural o en el pericardio. La etapa 4b es cuando existen metástasis por vía linfática o hematogena. La cirugía es el tratamiento de elección porque al momento del diagnóstico incluso 90% de los timomas no presentan metástasis ni diseminación local.¹⁴ La resección quirúrgica completa es el factor pronóstico más importante. Para tumores con invasión local, la resección subtotal es un procedimiento muy discutido. En estos casos la quimioterapia neoadyuvante puede mejorar el pronóstico y la supervivencia global. En algunas series se ha reportado supervivencia global de hasta 93 meses, en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía.¹⁵ El papel de la quimioterapia adyuvante para el carcinoma tímico no está bien establecido.^{16,17}

REFERENCIAS

1. Takenaka T, Ishida T, Handa Y, Tsutsui S, Matsuda H. Ectopic thymoma presenting as a giant intrathoracic mass: A Case Report. *J Cardio Surg* 2012;7:1-3. Disponible en <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/7/1/68>
2. Kima HS, Leea HJ, Chob SY, Kohb JS, Ryoaa RY, Kima CH, et al. Myasthenia gravis in ectopic thymoma presenting as pleural masses. *Lung Cancer* 2007;57:115-117.

3. Srirajaskanthan R ,Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME. A review of thymic tumours. *Lung Cancer* 2008;60:4-13.
4. Fushimi H, Tanio Y, Kotoh K. Ectopic thymoma mimicking diffuse pleural mesothelioma: A case report. *Human Pathology* 1998;29:409-410.
5. Myers PO, Kritikos N, Bongiovanni M, Triponez F, Collaud S, Pache JC, et al. Primary intrapulmonary thymoma: A systematic review. *EJSO* 2007;33:1137-1141.
6. Stefani A, Boulenger E, Mehaut S, Ciupea A, Alifano M, France P, et al. Primary intrapulmonary thymoma associated with congenital hyperhomocysteinemia. *J Thorac Cardiovas Surg* 2004;134:799-800.
7. Amodeo G, Cipriani O, Orsini R, Scopelliti D. A rare case of ectopic laterocervical thymoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41:7-9.
8. Manipadam MT, Mistry YM, Ramakrishna B. Primary pleural thymoma with coexistent incidental small hepatocellular carcinoma. An autopsy case report with brief review of literature. *Pathology Research and Practice* 2007;203:885-889.
9. Lakhvinder SV, Rajnish T, Mala M, Ramanathan SB, Jyotindu D, Naveen C. Ectopic thymoma with pure red cell aplasia e Ambiguity with indolence. *Intern J Surg* 2008;6: e12-e14.
10. Maher M, Shepard J. Imaging of Thymoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005;17:12-19.
11. Marx A, Muller-Hermelink HK. From Basic Immunobiology to the Upcoming WHO-Classification of Tumors of the Thymus. *Pathol Res Pract* 1999;195:515-533.
12. Chang ST, Chuang SS. Ectopic Cervical Thymoma: A Mimic of T-lymphoblastic Lymphoma. *Pathol Res Pract* 2003;199:633-635.
13. Pan CC, Chen PC, Chou TY, Chiang H. Expression of Calretinin and Other Mesothelioma-Related Markers in Thymic Carcinoma and Thymoma. *Human pathology* 2003; 34:1155-1161.
14. Martín-Gonzalez MA, Fuentes VE, Corona MS, Zoilo PJ, Pérez P, Martín GE. Tumors of thymus and surgery. *Revista Cubana de Cirugía* 2011; 50:295-301.
15. Koppitz H, Rockstroh JK, Schüller H, Standop J, Skowasch D, Müller-Hermelink HK, et al. State-of-the-art classification and multimodality treatment of malignant thymoma. *Cancer Treatment Reviews* 2012;38:540-548.
16. Fujii Y. Published Guidelines for Management of Thymoma. *Thorac Surg Clin* 2011;2:125-129.
17. Weder-Cisneros N, Tellez-Zenteno JF, Velásquez-Paz A, Cantu-Brito C, Orozco A, Mimenza-Alvarado A, et al. Timec-tomía en pacientes con timoma y miastenia gravis. *Rev Invest Clin* 2003;55:629-634

Aspectos históricos de la Medicina en Puerto Rico. La contribución del Dr. Bailey K. Ashford

Norman Maldonado MD

Cuando llegaron a nuestra isla las tropas Americanas, nuestra población era de 953,243 habitantes. La mortalidad era 38 por cada 1,000 y la expectativa de vida 30.4 años. Las principales causas de muerte eran la anemia, la disentería y la tuberculosis. A la anemia le decían que era la “muerte natural”. El 80% de la población, principalmente rural, no sabía leer ni escribir. El bello país tropical estaba plagado de enfermedades del aire, la tierra y el agua. Ésta será una breve reseña de estas enfermedades y los héroes que ayudaron a conquistarla.

La uncinariasis y el espru tropical

El Dr. Bailey K Ashford, recién ingresado al ejército de Estados Unidos, vino con las tropas invasoras. Su primera tarea fue evaluar la salud de la población rural. La vio enfermiza y lo reportó. El Dr. Ashford se enamoró de una joven mayagüezana y se casó al poco tiempo. Fue asignado al destacamento de Ponce y allí estaba durante el huracán San Ciriaco. Luego de la tormenta que causó estragos, los campesinos pobres y enfermos acudieron al hospital militar en Ponce, en busca de refugio. Ashford solicitó ampliar las facilidades y allí comenzó una de las grandes gestas de la salud pública de la época.

Él examinó la sangre de los enfermos y vio eosinófilos. Allí se percató de que podían tener una infección de parásitos y procedió a examinar en el microscopio las heces fecales. Allí vio unos huevecillos. Buscó en el libro de *Parasitología de Manson's* que se le daba a todos los médicos militares y se parecían a los del *Anquilostoma duodenale*. Procedió en el primer experimento médico a realizarse en la isla a preparar timol para sacar los parásitos. En su

libro *A Soldier in Science*, Ashford describe en detalle su angustia para que no se le muriera el primer paciente. Luego se clasificó el parásito como *Necator americanus*.

Ese año murieron cerca de 14,000 pacientes de anemia. Ashford trató de darles comida y carne, pues los veía malnutridos pero les daba diarrea y se morían. Su reporte al comando militar sobre su descubrimiento es un documento histórico. Las autoridades médicas y la prensa no lo tomaron en serio y no fue hasta años más tarde que la Asociación Médica de Puerto Rico aceptó su descubrimiento y lo respaldó logrando una asignación legislativa de \$5,000 para crear la Comisión de Anemia en el 1904.

El Dr. Ashford, junto Dr. Pedro Gutiérrez Igaravides y el Dr. Walter King, fueron los tres líderes de ese esfuerzo. La primera parada fue en Bayamon y se encontraron al Dr. Agustín Stahl a quien se la asignaron. De allí para Utuado, al lado del río Viví en una hacienda establecieron la mayor estación para atender sobre 1,000 pacientes al día de lugares remotos que acudían para ser diagnosticados, tratados con timol y hierro y educados de la necesidad de usar zapatos. En pocos años se atendieron 300,000 pacientes y la mortalidad por anemia bajó a 1,000 por año. Sin embargo, muchos se infectaban pues no había letrinas y no podían comprar zapatos. Tomó muchos años en lo que estos dos aspectos de la prevención se realizaran.

En 1908 Ashford vio una joven de la sociedad con anemia severa, diarrea y pérdida de peso. Esto era distinto y su mente inquisitiva lo llevó a descubrir el espru tropical por primera vez en la isla. La condición había sido descrita por un médico inglés, el Dr. William Hillary, en la isla de Barbados en 1767.

Cuando en 1916 Ashford visitó Barbados de regreso de su famoso viaje a Brasil nadie allí sabía o había visto un caso de espru. Cuando hace 10 años yo visité la isla fue lo mismo, nadie sabía de espru.

Ashford trató el esprú con dietas y se dedicó de lleno a esa condición pensando que era infecciosa y causada por *Monilla psilosis*, una de las variedades. En 1913 publicó su primer trabajo de la condición redescubierta por él. El esprú era una condición que podía causar la muerte y a muchos extranjeros se les recomendaba que regresaran a su patria donde mejoraban.

En 1912 la Comisión de Anemia dio paso al Instituto de Medicina Tropical y su sede era el Palacio Rojo, al lado de La Fortaleza. Allí Ashford, siempre destacado por el Ejército de los Estados Unidos, continuó sus investigaciones. En 1919 se creó la Oficina de Control de la Uncinariasis y se comenzó a construir letrinas en los campos. En 1926 se inauguró la Escuela de Medicina Tropical promovida por Ashford, que fue el proyecto más importante del próximo cuarto de siglo.

En 1928, luego del huracán San Felipe, hubo un aumento de casos de esprú. Para entonces, Ashford tenía dudas de su teoría sobre la etiología del esprú. Usó extracto de hígado que se usaba para la anemia perniciosa y vio buenos resultados. Ashford murió de cáncer de próstata en 1934 viendo sus pacientes hasta el final, en su casa del Condado. El Dr. Ramón Suárez, en Medicina Tropical, siguió los estudios de esprú y reportó la experiencia con ácido fólico que era muy exitoso. La vitamina B12 también se usó. Sin embargo, los pacientes recaían.

En 1953 el Dr. William Crosby, del Hospital Walter Reed, invitó al Dr. Enrique Pérez Santiago, prominente hematólogo puertorriqueño a una reunión en Washington. El ejército quería saber la causa y el mejor tratamiento del esprú endémico en el suroeste asiático, donde las próximas guerras podrían ocurrir. Así se organizó el Laboratorio de Investigaciones Tropicales del Ejército, en el Hospi-

tal Rodríguez, en el Fuerte Brooke en San Juan. El Dr. Crosby diseñó la cápsula para hacer biopsias de intestino. Los doctores Ricardo Guerra y Munsey Wheby trataron a los pacientes con tetraciclina y se curaban sugiriendo fuertemente que la causa era infecciosa.

En 1970, con el Dr. Fred Klipstein y Dr. José Corcino, en el Centro de Investigaciones Clínicas de la Universidad de Puerto Rico, se identificó la flora gramnegativa que era la causante de la enfermedad. Se realizaron estudios epidemiológicos que demostraron esprú subclínico en 25% de la población en un barrio de Bayamon. En el Centro estudiamos la coexistencia de uncinariasis y esprú.

En 1984 el Dr. Crosby dio la Conferencia Ashford y en 1987 publicó en *Archives of Internal Medicine* "The Deadly Hookworm: why did the Puerto Ricans die?" Él postuló que los pacientes que Ashford vio en 1899 y que morían tenían las dos enfermedades, uncinariasis y esprú. Los pacientes con uncinariasis en otros países estaban enfermos pero no morían.

Hoy día no hay uncinariasis y ocasionalmente vemos esprú. Podemos decir que ambas condiciones fueron conquistadas.



Bailey K. Ashford (1873-1934)

BIBLIOGRAFÍA

- Ashford BK. A Soldier in Science Autobiography by Bailey K. Ashford, 1934 .William Morrow & Company Inc. Editorial de la Universidad de Puerto Rico 1998, San Juan, Puerto Rico.
 Maldonado N. On Health in Puerto Rico. Puerto Rico: Editorial Universidad de Puerto Rico, 2008, San Juan Puerto Rico.
 Ashford BK. El esprú de los trópicos. Bol Asoc Med PR, 1-3. 1923
 Guerra R, Wheeby MS and Bayiess TM. Long Term antibiotic therapy in Tropical Sprue . Ann Int Med 1965;63:619.
 Crosby WH. The deadly hookworm: why did the Puerto Ricans die? Arch Int Med 1987;147: 577.

A propósito de bioética y ética médica

Felipe de Jesús Flores-Parkman-Sevilla¹

He seguido con sumo interés las secciones editoriales de la *Revista de Hematología* en sus últimas ediciones relativas a la lealtad en medicina, que comenta inicialmente el Dr. Arnoldo Kraus y las consideraciones que posteriormente comentó el Dr. Ruiz Delgado. Ambos realizan aportaciones en el contexto de los aspectos éticos del ejercicio de nuestra profesión y se plantea la imperiosa necesidad de reflexionar y, consecuentemente, actuar a fin de que la enseñanza y la educación de la Bioética y la Ética formen parte sustancial de la formación de recursos humanos en salud, no sólo ni exclusivamente en medicina, sino en las disciplinas afines.

Si bien es preciso hacer el planteamiento hacia las escuelas y facultades de Medicina de las diferentes instituciones de educación superior, para que se incluyan en los programas académicos materias en estas áreas del conocimiento, la Asociación Mexicana de Escuelas de Medicina (AMFEM) en 1996¹ consideró esta necesidad y propuso la inclusión obligatoria de estas materias en los planes de estudio de la carrera de Medicina en las instituciones afiliadas a dicha organización.

De tal manera que desde el inicio de la profesión se ha postulado que los futuros médicos tengan, además de los conocimientos, las herramientas (destrezas, habilidades y valores) que les permitan ser competentes en el ejercicio de la misma. Sin lugar a dudas, las instituciones de educación superior juegan un papel prioritario en este sentido pretendiendo se alcance una misión integradora en los egresados, en un ambiente académico bajo la perspectiva de la definición universitaria de José Saramago: *“La Universidad es el último tramo formativo en el que el estudiante se puede convertir, con plena conciencia, en*

*ciudadano; es el lugar del debate donde, por definición, el espíritu crítico tiene que florecer, un lugar de confrontación, no una isla donde el alumno desembarca para salir con un diploma.”*²

Sin embargo, esta labor no puede ni debe circunscribirse al ámbito universitario, trasciende a los centros mismos del aprendizaje de la medicina, las instituciones de asistencia, que tienen responsabilidad compartida en la formación de recursos humanos en salud, en donde estudiantes, médicos internos y residentes continúan su educación. Es también aquí en donde los principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia, autonomía, justicia, confidencialidad, veracidad y ahora lealtad³ se aplican y viven, en la experiencia del proceso enseñanza aprendizaje que se desarrolla, como William Osler lo especificó: “la medicina se aprende a un lado de la cama del enfermo”, en la convivencia cotidiana con sus profesores y compañeros, integrándose al equipo multidisciplinario que participa en la atención de los pacientes.

Si bien la conceptualización del médico como persona y profesional ha sido descrita desde Hipócrates (siglo V aC) y Galeno, ha sido motivo de múltiples reflexiones en diferentes contextos, desde el filosófico, moral, religioso, académico y social. Es tema de estudio y análisis continuo, producto de la revolución biotecnológica que se ha desarrollado durante el siglo pasado y en estos 13 años del actual. Se confirma la necesidad de que los médicos también aprendan filosofía como lo propone Mario Bunge en su libro *Filosofía para médicos*. Asimismo, a nivel internacional se han desarrollado diferentes foros de reflexión y debate que han generado publicaciones, congresos y seminarios con el objetivo de fortalecer la definición del médico en el marco de la sociedad y para la sociedad a la que servimos. Así, por ejemplo, en los Estados Unidos se generó, durante el decenio de 1990, en relación con la revisión curricular de la enseñanza de

¹ Hospital General de Aguascalientes

la medicina, el llamado profesionalismo que más tarde quedó plasmado en la sexta edición del Código de Ética del Colegio Americano de Médicos (American College of Physicians).⁴

Nuestro país, no ajeno a estos debates, se ha promulgado por la llamada institucionalización de la Bioética,^{5,6} en la que la Comisión Nacional de Bioética, entre otros grupos de estudiosos que han participado activamente, prueba de ello son las recientes reformas a los artículos 41 bis y 98 de la Ley General de Salud,⁷ insistiendo en la necesidad de una re-estructuración de los Comités de Ética en Investigación y Hospitalarios de Bioética, obligatorios en las Instituciones de Salud.

Ha sido necesaria una re-definición del médico y una de las propuestas en este sentido que, en mi personal opinión, encierra los conceptos y valores esenciales del profesional es la que en 2009 establece el Consejo de Médicos Generales de la Gran Bretaña en su texto “Médicos del mañana”.⁸

“Los buenos médicos hacen que la asistencia de sus pacientes sea su primera preocupación, son competentes,

mantienen sus conocimientos y habilidades actualizados, establecen y mantienen buenas relaciones con sus pacientes y con sus colegas, son honrados, dignos de confianza y actúan con integridad.”

1. Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina. XXXIX Asamblea Nacional Ordinaria. Escuela de Medicina de la Universidad Anáhuac. *Rev Mex Educ Med* 1996;7:33-34.
2. Saramago J. *Democracia y Universidad*. Madrid:Complutense, 2010.
3. Kraus A, Pérez TR. Principios Morales de la Ética Médica. En: *Diccionario incompleto de bioética*. México: Taurus, 2007.
4. ACP. *Ethics-Manual*. 6th ed. URL: http://www.acponline.org/running_practice/ethics/manual/
5. Hernández AJ. Desarrollo y situación actual de la Bioética en México. *Acta Universitaria (Universidad de Guanajuato)* 2000;10:3-8.
6. Ruiz de Chávez, Valle MA. Hacia la institucionalización de la Bioética en México: algunas reflexiones y pautas de acción. *Gaceta CONBIOETICA* 2011;1:4-7.
7. Ley General de Salud DOF, última reforma del 31 de octubre 2012.
8. General Medical Council. *Tomorrows' Doctors*. URL: http://www.gmc-uk.org/TomorrowsDoctors_2009.pdf_39260971.pdf

Normas para autores

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. El texto debe enviarse por correo electrónico a la atención del Editor: gruiz1@clinaruiz.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, descripciones, dirección para envío de correspondencia al editor
3. 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.
4. 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.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo del texto.
6. 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.
7. 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.
8. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resulta dos 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 proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. Abstract. Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. Texto. Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara 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. Expresar brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) Material y método. Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente

modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) Resultados. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) Discusión. Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva 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". Si 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, 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;57:226-229.
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.
11. 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 transfieren 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. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: gruiz1@clinaruiz.com

Author requirements

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

1. The document printed in letter size (21 × 27 cm) sheets must be delivered, using double-spacing, along with its with corresponding computer disk data and indicating the article's title on the label, leading author's name and computer program with version. (e.g., Estrogen and climaterium. Guillermo Martínez. Word 6.0).
Sections are ordered in the following form: page title, structured abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.
3. 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's 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Type of 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.
9. 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 structure, purposes, basic proceedings, methodology, main outcomes (hard data and statistical significance), and most relevant conclusions. At the end of the summary there will be 3 to 10 keywords or sentences. Following this, an abstract written in English will be provided.
10. Abstract. This is the right translation of the summary to English.
11. 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 a extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.

- b) Materials 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 sequence. 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 needs 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 it 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; 57:226-228
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 the publishing house, the book's editor year and pages.
12. 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.
 13. 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. Articles and all mailing relating with this publication should be addressed to the following e-mail: gruiz1@clinicaruiz.com



Workshop of the WBMT

in collaboration with the

World Health Organization (WHO)

Salvador -Bahia, Brazil

WWW.WBMT.ORG

3 & 4 October 2013

Program

Thursday, October 3, 2013

08:30 – 11:30

Plenary Session

*Chairs: Dietger Niederwieser (Germany)
Yoshihisa Kodera (Japan),
Luis Bouzas (Brazil),
German Espino (Panama),
Marco Aurelio Salvino (Brazil),
José Nunez (Switzerland)*

Inaugural Program

Government representatives
Health authorities
Dietger Niederwieser (President WBMT)
Luis Bouzas (interim President, LABMT) lbouzas@inca.gov.br

World Health Organization (WHO) and Stem Cell Transplantation (HCT)

José Nunez (Switzerland)

Global perspectives of HCT: past, present and future

Dietger Niederwieser (Germany)

Overview of HCT in Latin America

Carmem Bonfim (Brazil) carmem_bonfim@terra.com.br

Regional Transplantation Activities

William Oliveros Alvim (Ecuador) joliveiros@jbgye.org.ec
Willem Bujan (Costa Rica) wbujan@racsa.co.cr
Mario Luis Tejerina-Valle (Bolivia) hemato44@yahoo.es
Derlis Gonzales (Paraguay) gderlis@conexion.com.py
Antonio Carrasco (Peru) antonio1carrasco@hotmail.com
Porfirio Hernandez (Cuba) phernandez@hemato.sld.cu
Maria Jesus Benzo (Dominican Republic) mariajebenzo21@hotmail.com
Francisco Ramirez-Osio (Venezuela) franciscoramir@gmail.com

Explanation of program agenda

Marcelo Pasquini (USA)

11:30 – 12:30

Lunch

Thursday, October 3, 2013

12:30 – 14:30

Establishing or Expanding a Transplant Program

Chairs: Adriana Seber (Brazil)
Jane Apperley (UK)

12.30

What do we need to get started

Hildegard Greinix (Austria)

12.45

Starting a HCT program – a perspective from the front lines

Guillermo Ruiz-Arguelles (Mexico) gruiz1@clinicaruiz.com

12.55

Julia Palma (Chile) jpalmab@vtr.net

13.05

Vergilio Colturato (Brazil) vcolturato@uol.com.br

13.05-13.35

Discussion: Minimum requirements of an effective HCT program

Moderator: Adriana Seber (Brazil)

Panelists: Juliana Martinez Rolon (Argentina) jmrolon@fundaleu.org.ar
Milka Bengochea subdireccion@indt.edu.uy
Derlis Gonzalez (Paraguay) gderlis@conexion.com.py
German Espino (Panama)
Guillermo Ruiz-Arguelles (Mexico) gruiz1@clinicaruiz.com
Julia Palma (Chile) jpalmab@vtr.net
Vergilio Colturato (Brazil) vcolturato@uol.com.br

13.35-13.50

Cost of a program

Carmen Vergueiro (Brazil) c.verg@uol.com.br

13.50-14.30

Discussion: Gain expertise with autologous HCT, or begin doing allogeneic HCT where the need may be greatest?

Moderator: Jane Apperley (UK)

Panelists: Antonio Carrasco (Peru)
Francisco Barriga (Chile) frabaci56@gmail.com
Amado Karduss-Arueta (Colombia) amaka@epm.net.co
Wellington Azevedo (Brazil) azevedow@hematologia.com.br
Gustavo Kusminsky (Argentina) Gustavo@kusminsky.com
Alberto Olaya Vargas (Mexico) alberto.olaya@yahoo.com.mx

14:30 – 15:00

Break

15:00 – 17:00

Patient Selection

Chairs: Daniel Weisdorf (USA)
Gregorio Jaimovich (Argentina)

15.00

Current indications for HCT

Daniel Weisdorf (USA)

15.20

How to handle triage for potential transplant recipients?

German Espino (Panama)

15.40 - 16.20

Discussion: Which patients can be best served by a program?

Moderator: Daniel Weisdorf (USA)

Panelists: David Gomez-Almaguer (Mexico)
Carmem Bonfim (Brazil)
Alok Srivastava (India)
Yoshihisha Kadera (Japan)
Jane Apperley (United Kingdom)

Thursday, October 3, 2013

16.20 - 17.00

Discussion: Limitations and contraindications of SCT

Moderator: Gregorio Jaimovich (Argentina)
Panelists: Carmem Bonfim (Brazil)
Alok Srivastava (India)
Yoshihisa Kodera (Japan)
Alberto Olaya Vargas (Mexico)
Belinda Simoes (Brazil) bpsimoes@fmrp.usp.br
Antonio Carrasco (Peru)
Jane Apperley (United Kingdom)

17:00 – 18:10

Training and dissemination of knowledge

Chairs: Eliane Gluckman (France)
Ricardo Pasquini (Brazil)

17.00

How to become a transplant physician, staff, nurse and technician

Eliane Gluckman (France)
Vanderson Rocha (UK)

17.15

Educational tools: conferences, training courses, hand books, e-learning curriculum, on line training, forums, case discussions

Eliane Gluckman (France)
Lucia Isilla (Brazil)

17.30

Training in Latin America

Howard Scott (USA)
Eliane Gluckman (France)

17.40 - 18.10

Discussion: Training in Latin America including interaction with Health Authorities, language barriers and how to structure training programs

Moderator: Eliane Gluckman (France)

Panelists: Howard Scott (USA) scott.howard@stjude.org
Daniel Weisdorf (USA)
Belinda Simoes (Brazil)
Rafael Matesanz (France)
Gregorio Jaimovich (Argentina)
Lucia Silla (Brazil)
Eduardo Rego (Brazil) emrego@hcrp.fmrp.usp.br
Yoshiko Atsuta (Japan)

Friday, October 4, 2013

08:30 – 10:15

Donor safety and donor follow up

Chairs: Jörg Halter (Switzerland)
Luis Bouzas (Brazil)
Dennis Confer (USA)

08.30

Donor safety, suitability and donation process

Bronwen Shaw (UK)

09.00

Donor infections

Clarisse Machado (Brazil) clarimm@usp.br

09.15

Children as donor

Menachem Bitan (Israel)

09.25

Donor outcome follow up

Jörg Halter (Switzerland)
Yoshihisa Kodera (Japan)

09.45

Discussion: Donor safety

Moderator: Jörg Halter (Switzerland)
Panelists: Bronwen Shaw (UK)
Clarisse Machado (Brazil)
Menachem Bitan (Israel)
Yoshihisa Kodera (Japan)
Gregorio Jaimovich (Argentina)
Dennis Confer (USA)
Luis Bouzas (Brazil)

10:15 – 12:00

Donor Selection

Chairs: Jörg Halter (Switzerland)
Guillermo Ruiz-Arguelles (Mexico)
Vanderson Rocha (UK)

10.15

Legislative frameworks for hematopoietic stem cell donation in Latin America

José Nunez (Switzerland)

10.30

Ethical frameworks for hematopoietic stem cell transplantation

Rafel Matesanz (France)

10.45

Graft source and algorithm: availability of different stem cell sources in Latin America

Vanderson Rocha (UK)/Paul O'Donnel (USA)

11.00

Donor registries and public and private cord blood banks

Dennis Confer (USA)

11.15

Heterogeneity of HLA system and representation in existing registries

Luis Bouzas (Brazil)

11.30 - 12.00

Discussion: Donor selection

Panelists: José Nunez (Switzerland)
Rafel Matesanz (France)
Vanderson Rocha (UK)
Dennis Confer (USA)
Luis Bouzas (Brazil)
Paul O'Donnel (USA)

Friday, October 4, 2013

12:00 – 13:00

Lunch

13:00 – 14:15

Cell processing

Chairs: Mickey Koh (Singapore/UK)
Flavio Braga (Brazil) fbraga@gmail.com

13.00

Survey results of graft processing across South America – what is available

Adriana Seber (Brazil)

13.10

Presentation and Discussion: Minimal requirements for setting up a cell processing facility

Mickey Koh (Singapore/UK)

Moderator: Mickey Koh (Singapore/UK)
Panelists: Adriana Seber (Brazil)
Francesco Lanza (Italy)
Flavio Braga (Brazil)
T..... Teshima (Japan)
Antonio Carrasco (Peru)

13.45

Stem Cell processing: method and graft characterization

Francesco Lanza (Italy)

13.40

Discussion: Regulatory framework for cells and tissues including import and export

Moderator: Mickey Koh (Singapore/UK)
Panelists: Dennis Confer (USA)
Francesco Lanza (Italy)
Flavio Braga (Brazil)
T..... Teshima (Japan)
Antonio Carrasco (Peru)
Luis Bouzas (Brazil)
Alejandro Madrigal (United Kingdom)
Noemi Pereira (Brazil) nfarah@hc.ufpr.br
Carolyn Taylor (USA)

14:15 – 15:45

Creating a Quality System that works

Chairs: Kathy Loper (USA)
Karen de Lima Prata (Brazil) karen@hemocentro.fmrp.usp.br

14.15

Overview and Principles of Quality system Essentials

Karen de Lima Prata (Brazil)

14.45

Bridging the gap: competent authorities and their critical interface with the HCT profession

Kathy Loper (USA)
Gregorio Jamovic (Argentina)
Milka Bengochea (Uruguay)

Friday, October 4, 2013

15:45 – 16:00

Break

16:00 – 17:30

Outcome database

Chairs: Yoshiko Atsuta (Japan)
Dietger Niederwieser (Germany)
Marcelo Pasquini (USA)
Luis Bouzas (Brazil)
Vanderson Rocha (UK)

16.00

Activity Survey

Helen Baldomero (Switzerland)

16.15

The importance of Outcomes Databases

Jane Apperley (UK)

16.40

Discussion: Developing the LABMT registry

Moderator: Marcelo Pasquini (USA)
Panelists: Willem Bujan (Costa Rica)
Helen Baldomero (Switzerland)
Yoshiko Atsuta / Ritsuro Suzuku (Japan)
Vanderson Rocha (UK)
Luis Bouzas (Brazil)
Gustavo Kusminzky (Argentina)

17:30 – 17:45

Nuclear Accident Standing Committee

Activity Survey

Dennis Confer (USA)

17:45 – 18.00

Conclusion Remarks

Dennis Confer (USA)