

EDITORIAL

- 109 **¿Magia y arte en la Medicina? A propósito del plasma rico en plaquetas**
Miguel Ángel Herrera-Rojas, David Gómez-Almaguer
- 111 **Acerca del uso de las guías internacionales en México**
Samuel Ponce de León-Rosales

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 113 **Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México?**
Xitlaly J. González-Leal, Julio Molina-Gamboa, Javier Bolaños-Meade, Luis Villela
- 120 **El género como factor pronóstico de supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas totipotenciales autólogas ó alogénicas: Experiencia de una sola institución**
Gabriela Zamora-Ortiz, Roberto Morales-Flóres, Sara Velázquez-Sánchez-de-Cima, A García-Villaseñor, Guillermo José Ruiz-Argüelles
- 124 **Influencia del índice de masa corporal en la tasa de supervivencia general de niños con leucemia linfoblástica aguda en un Hospital Universitario del Noreste de México**
José Carlos Jaime-Pérez, Alfonso Reyes-Escobedo, Óscar González-Llano, José Luis Herrera-Garza, Luis Javier Marfil-Rivera, David Gómez-Almaguer
- 131 **Panorámica de la púrpura trombocitopénica inmunológica en la zona noreste de México. Experiencia en un Centro de Referencia**
José C Jaime-Pérez, Olga N López-Razo, Luis J Marfil-Rivera, José L Herrera-Garza, Óscar González-Llano, David Gómez-Almaguer

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 138 **Enfermedad de injerto contra huésped pulmonar crónica postrasplante de células hematopoyéticas alogénicas. Aspectos diagnósticos y terapéuticos**
Danitza Fernández-Lara, Mónica Domínguez-Cid, Guillermo J. Ruiz-Delgado
- 145 **Aspectos sobresalientes del cinc, con atención especial en la drepanocitosis**
Sanjay Kumar-Pandey, Ugam Kumari-Chauhan
- 149 **El síndrome de plaquetas pegajosas (SPP)**
Gabriela Césarman-Maus, Rosario Villa, Peter Kubisz, Mónica González-Ramírez, Guillermo J. Ruiz-Delgado, Guillermo J. Ruiz-Argüelles

CASOS CLÍNICOS

- 154 **Linfoma no Hodgkin con presentación testicular. A propósito de un caso pediátrico**
Adela López, Oscar González-Llano, Ana C. Ramírez, Madia Corolla, David Gómez-Almaguer, Yuridia Alvarado

Revista de Hematología

Rev Hematol Mex 2013;14:julio-septiembre

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

- 109 **¿Magia y arte en la Medicina? A propósito del plasma rico en plaquetas**
Miguel Ángel Herrera-Rojas, David Gómez-Almaguer
- 111 **Acerca del uso de las guías internacionales en México**
Samuel Ponce de León-Rosales

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 113 **Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México?**
Xitlaly J. González-Leal, Julio Molina-Gamboa, Javier Bolaños-Meade, Luis Villela
- 120 **El género como factor pronóstico de supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas totipotenciales autólogas ó alogénicas: Experiencia de una sola institución**
Gabriela Zamora-Ortiz, Roberto Morales-Flóranes, Sara Velázquez-Sánchez-de-Cima, A García-Villaseñor, Guillermo José Ruiz-Argüelles
- 124 **Influencia del índice de masa corporal en la tasa de supervivencia general de niños con leucemia linfoblástica aguda en un Hospital Universitario del Noreste de México**
José Carlos Jaime-Pérez, Alfonso Reyes-Escobedo, Óscar González-Llano, José Luis Herrera-Garza, Luis Javier Marfil-Rivera, David Gómez-Almaguer
- 131 **Panorámica de la púrpura trombocitopénica inmunológica en la zona noreste de México. Experiencia en un Centro de Referencia**
José C Jaime-Pérez, Olga N López-Razo, Luis J Marfil-Rivera, José L Herrera-Garza, Óscar González-Llano, David Gómez-Almaguer

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 138 **Enfermedad de injerto contra huésped pulmonar crónica postrasplante de células hematopoyéticas alogénicas. Aspectos diagnósticos y terapéuticos**
Danitza Fernández-Lara, Mónica Domínguez-Cid, Guillermo J. Ruiz-Delgado
- 145 **Aspectos sobresalientes del cinc, con atención especial en la drepanocitosis**
Sanjay Kumar-Pandey, Ugam Kumari-Chauhan
- 149 **El síndrome de plaquetas pegajosas (SPP)**
Gabriela Césarman-Maus, Rosario Villa, Peter Kubisz, Mónica González-Ramírez, Guillermo J. Ruiz-Delgado, Guillermo J. Ruiz-Argüelles

CONTENTS

EDITORIAL

- 109 **Magic and art in Medicine. On the case of the platelet rich plasma**
Miguel Ángel Herrera-Rojas, David Gómez-Almaguer
- 111 **About the use in Mexico of the International Guidelines**
Samuel Ponce de León-Rosales

ORIGINAL ARTICLES

- 113 **Microbial isolates in patients with febrile neutropenia. Are the international guidelines appropriate in México?**
Xitlaly J. González-Leal, Julio Molina-Gamboa, Javier Bolaños-Meade, Luis Villela
- 120 **Gender as a prognostic factor for overall survival in patients auto or allografted employing the Mexican Method: A single institution experience**
Gabriela Zamora-Ortiz, Roberto Morales-Flóranes, Sara Velázquez-Sánchez-de-Cima, A García-Villaseñor, Guillermo José Ruiz-Argüelles
- 124 **Influence of body mass index in the overall survival rate of children with acute lymphoblastic leukemia. A single institution experience**
José Carlos Jaime-Pérez, Alfonso Reyes-Escobedo, Óscar González-Llano, José Luis Herrera-Garza, Luis Javier Marfil-Rivera, David Gómez-Almaguer
- 131 **Immune thrombocytopenia in northern México. A single institution experience**
José C Jaime-Pérez, Olga N López-Razo, Luis J Marfil-Rivera, José L Herrera-Garza, Óscar González-Llano, David Gómez-Almaguer

REVIEW ARTICLES

- 138 **Pulmonary chronic graft versus host disease in allogeneic stem cell allografts. Diagnostic and therapeutic features**
Danitza Fernández-Lara, Mónica Domínguez-Cid, Guillermo J. Ruiz-Delgado
- 145 **Essentials of zinc: Focus on sickle cell disease**
Sanjay Kumar-Pandey, Ugam Kumari-Chauhan
- 149 **The Sticky Platelet Syndrome (SPS)**
Gabriela Césarman-Maus, Rosario Villa, Peter Kubisz, Mónica González-Ramírez, Guillermo J. Ruiz-Delgado, Guillermo J. Ruiz-Argüelles

CASOS CLÍNICOS

- 154 Linfoma no Hodgkin con presentación testicular. A propósito de un caso pediátrico**
Adela López, Oscar González-Llano, Ana C. Ramírez, Madia Corolla, David Gómez-Almaguer, Yuridia Alvarado

CLINICAL CASES

- 154 Testicular non-Hodgkin's lymphoma in a child. Report of a case**
Adela López, Oscar González-Llano, Ana C. Ramírez, Madia Corolla, David Gómez-Almaguer, Yuridia Alvarado

¿Magia y arte en la Medicina? A propósito del plasma rico en plaquetas

Miguel Ángel Herrera-Rojas, David Gómez-Almaguer

Todos los médicos quisiéramos tener algo de magia, a veces creemos tenerla. En la Medicina aparecen soluciones reales para algunas enfermedades, mismas que parecen mágicas, basta recordar el ATRA para la leucemia promielocítica o el imatinib en el caso de la leucemia granulocítica crónica. En ocasiones aparecen tratamientos u opciones terapéuticas derivadas de la sangre que saltan literalmente ante nuestros ojos, sorprendiéndonos con la aplicación generalizada por otras disciplinas médicas: este es el caso del plasma rico en plaquetas.

En la búsqueda de tratamientos regenerativos se ha recurrido a la aplicación de biomateriales derivados de la sangre, uno de ellos es el plasma que puede ser rico (PRP) o pobre en plaquetas (PPP) según la velocidad con la que se centrifugue el plasma (1000 revoluciones por minuto durante 10 minutos para plasma rico en plaquetas).¹ Las bases científicas del uso del plasma rico en plaquetas o plasma pobre en plaquetas se sustentan en el hecho de que posterior a un daño tisular (en teoría) se inicia una serie de señales quimiotácticas en las que están involucradas las plaquetas y diferentes factores de crecimiento; el resultado de este proceso resulta en mejor regeneración del tejido dañado.² Por este motivo se han realizado diferentes estudios en los que a través de la colocación de plasma

rico en plaquetas o plasma pobre en plaquetas en el sitio de lesión, se intenta aumentar la concentración local de factores de crecimiento que favorezca la regeneración del tejido afectado.³ Entre los factores de crecimiento involucrados están los que se encuentran en los gránulos de las plaquetas, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento relacionado con la insulina (IGF-1), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), CXCL12 derivado de plaquetas, el factor de crecimiento transformante b y el factor de crecimiento epidérmico.⁴ *In vitro*, estos factores estimulan la proliferación de fibroblastos con la consecuente producción de colágeno tipo I y III, además de la estimulación de progenitores de osteoblastos, condrocitos, metaloproteinasas 3 y 13, serotonina que se encuentra en los gránulos densos de las plaquetas y que actúa como factor mitogénico, e inducción de apoptosis de osteoclastos.⁴ Una de las consecuencias del aumento en los factores de crecimiento es proveer la estimulación necesaria para que las células totipotenciales cambien su estado de reposo a un estado activo. Algunas células totipotenciales involucradas son las progenitoras endoteliales (EPCs), perivasculares (PCs), mioendoteliales y derivadas del músculo (MDSCs). La activación de estas células tendrá la finalidad de regeneración y la de neovascularización del sitio de la lesión, que es una parte fundamental en el proceso. Además de la estimulación de las células troncales se han descrito factores pro y antiangiogénicos secretados por las plaquetas.⁴ Con estas bases científico-biológicas es razonable pensar en la posibilidad de regeneración de diferentes tejidos, por lo que en la bibliografía pueden encontrarse diferentes informes acerca del uso de plasma rico en plaquetas o plasma pobre en plaquetas en el tejido óseo, cartilaginoso, tendinoso, ocular, piel, muscular, esquelético y cardíaco.³ En los es-

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

Recibido: julio 2013
Aceptado: agosto 2013

Este editorial debe citarse como: Herrera-Rojas MA, Gómez-Almaguer D. ¿Magia y arte en la Medicina? A propósito del plasma rico en plaquetas. Rev Hematol Mex 2013;14:109-110.

www.nietoeditores.com.mx

tudios clínicos existen diferentes técnicas de obtención de plasma que originan gran heterogeneidad de los productos. Incluso, recientemente se publicó la necesidad de llegar a un consenso en la terminología usada, a fin de tener homogeneidad en la terminología y los procedimientos que permitan interpretar los resultados con objetividad y sin sesgos.^{1,2} Por este motivo hasta el momento se plantea que en los diferentes estudios se han implementado dos tipos diferentes de plasmas: uno rico en plaquetas y otro pobre en plaquetas. Además, se han identificado otros cuatro diferentes tipos de plasma de acuerdo con la cantidad de leucocitos y fibrina, principalmente.⁵ Estos cuatro tipos son: 1) plasma puro rico en plaquetas (P-PRP), 2) plasma rico en plaquetas y leucocitos (L-PRP), 3) fibrina rica en plaquetas (P-PRF) y 4) fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF).⁵ Como consecuencia de esta diversidad de productos, generalmente en los estudios sólo se hace referencia al plasma rico en plaquetas, lo que es un término muy general y no permite interpretar los datos en forma adecuada.⁶

En un estudio retrospectivo de 400 pacientes que buscaba evaluar la disminución en el requerimiento transfusional y en el costo-beneficio de la aplicación de plasma rico en plaquetas en artroplastia total de rodilla, mostró utilidad en la disminución del sangrado pero no se encontró diferencia en el requerimiento transfusional o las concentraciones de hemoglobina. Por eso ese centro abandonó el uso del plasma rico en plaquetas.⁷ Hace poco se informó, en un estudio aleatorizado, comparativo con ácido hialurónico, disminución del dolor en pacientes con osteoartritis de la rodilla, aunque fue estadísticamente significativo, al comparar los porcentajes de mejoría, el grupo con plasma rico en plaquetas experimentó mejoría sólo 14% más respecto del grupo control.⁸ En el área de ortopedia, el plasma rico en plaquetas ha demostrado ventajas en algunos estudios en pacientes con osteoartritis de la rodilla, epicondilitis y fascitis plantar; sin embargo, estos estudios con datos favorables no se han podido reproducir o su mejoría es limítrofe, por lo que hasta el momento no puede apoyarse su indicación con las suficientes bases científicas.⁶

En el área de úlceras crónicas de las extremidades inferiores también existen resultados a favor y en contra de la mejoría. Una de las explicaciones de los resultados discordantes se enfoca a la forma de administración del plasma rico en plaquetas, por lo que aún no se establece cuál es la mejor vía de administración, y la frecuencia de

aplicación.⁹ En el resto de las diferentes indicaciones de plasma rico en plaquetas prevalece la misma problemática de los resultados; por eso es de gran interés para la comunidad científica establecer un consenso y regulación del uso de biomateriales para que en el futuro puedan informarse con objetividad a la población general los resultados de estos procedimientos.

En la actualidad su uso sin control es la regla. Se aplica por razones estéticas para rodillas lastimadas de deportistas, para disminuir cicatrices y otras múltiples razones. Se prepara casi en cualquier sitio, consultorios dentales, quirófanos, oficinas, etc. Los hematólogos debemos estudiar este producto, analizarlo y participar en estudios controlados pues si realmente funciona debemos descubrir más y mejores aplicaciones, siempre buscando la mejor evidencia posible.

REFERENCIAS

1. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. Contents and Formulations of Platelet-Rich Plasma. *Operative Techniques in Orthopaedics* 2012;22:33-42.
2. Burnouf T, Goubran HA, Chen TM, Keng-Liang O, et al. Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine. *Blood Rev* 2013;27:77-89.
3. Anitúa E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials* 2007;28:4551-4560.
4. Stellos K, Kopf S, Paul A, et al. Platelets in regeneration. *Sem Thromb Hemos* 2010;36:175-184.
5. Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:1131-1137.
6. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Deville R, et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med* 2010;44:1072-1081.
7. Bernasek TL, Burris RB, Fujii H, Levering MF, Polikandriotis JA, Patterson JJ. Effect on blood loss and cost-effectiveness of pain cocktails, platelet-rich plasma, or fibrin sealant after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2012;27:1448-1451.
8. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, García Gutiérrez A, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 2012;28:1070-1078.
9. Carter MJ, Fylling CP, Parnell LK. Use of platelet rich plasma gel on wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Eplasty* 2011;11:e38.

Acerca del uso de las guías internacionales en México

Samuel Ponce de León-Rosales

Los autores del primer artículo original de este número de la *Revista de Hematología* "Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México?" cuestionan la pertinencia de utilizar recomendaciones extranjeras para resolver asuntos clínicos nacionales, específicamente en el área de la microbiología. Desde luego, su perspectiva es interesante y de hecho muy relevante. Sin embargo, la aseveración en contra de su uso tiene poco sustento en sus propios resultados, primero porque no hay una comparación directa, todas son inferencias, y por sobre todo su muestra es pequeña y evidencia la ausencia de comprensión de las recomendaciones internacionales. Su argumento central es que la frecuencia de resistencia a quinolonas en su medio es del 100% aunado a una elevada frecuencia de aislamientos de productores de beta-lactamasas de espectro extendido, contra lo que se reporta en Estados Unidos y Europa. Desde luego, las guías son mucho más que una recomendación para la indicación empírica de antibióticos, pero en ese punto precisamente las guías internacionales señalan que la selección de los antimicrobianos dependerá de la epidemiología local, o sea, de acuerdo con los patro-

nes de resistencia locales. Los argumentos discutidos en este trabajo no sustentan que no sea apropiado recurrir a las guías internacionales. De hecho sería muy útil que los autores leyeran con detenimiento estas guías y con base en la evidencia organizaran la atención de esta población con tan elevado riesgo.

Se analizan 40 episodios de neutropenia febril en los que las bacteriemias por *E. coli* fueron la causa de infección más frecuente. En todos estos casos *E. coli* fue resistente a quinolonas. Es importante destacar que casi la mitad de sus hospitalizados tenían una línea intravascular de algún tipo al ingreso, y que en dos casos con neutropenia y fiebre no se les tomaron hemocultivos. Los propios autores refieren una baja proporción de neutropenia y fiebre sin una explicación clara. Queda abierta la posibilidad que esta población de enfermos esté recibiendo quimioterapia subóptima. Simultáneamente reportan una frecuencia de bacteriemias de casi el doble de lo asentado en la bibliografía, sin explicar cómo se calculó; nos informan que el apego a las guías internacionales fue de 75% y simultáneamente desconocen cuál fue su mortalidad.

La pregunta que da título al artículo queda resuelta, según los autores, en el último párrafo del artículo; sin embargo, para nuestra institución no sería apropiada la profilaxis con quinolonas y el tratamiento empírico con antibióticos orales. El análisis de la experiencia local o institucional es absolutamente necesario para, precisamente, buscar mejores opciones de tratamiento. Es cierto que tratar de aplicar la experiencia foránea no siempre es conveniente e, incluso, puede implicar riesgos mayores o gastos innecesarios. En este caso los autores exponen un panorama al menos muy complicado del tratamiento de los enfermos con neoplasias hematológicas sujetos a quimioterapia en su institución. Enumero algunos resultados sobresalientes:

Director general de Biológicos y Reactivos Mexicanos.

Correspondencia: sponcedeleonr@birmex.gob.mx

Recibido: julio 2013

Aceptado: agosto 2013

Este editorial debe citarse como: Ponce de León Rosales S. Acerca del uso de las guías internacionales en México. Rev Hematol Mex 2013;14:111-112.

www.nietoeditores.com.mx

La frecuencia de neutropenia y fiebre estuvo por debajo de lo reportado. Sólo 58% recibían profilaxis. En 2 de 28 enfermos con fiebre y neutropenia no se efectuaron hemocultivos (7%). La frecuencia de bacteriemias fue del doble de lo reportado. *Escherichia coli* fue el agente único en una población con alta instalación de líneas intravasculares “permanentes”.

Con base en estos resultados es claro que los autores no analizaron sus resultados más allá de los antibiogramas, y esto los llevó a criticar las guías internacionales sin profundizar en ellas. Es preocupante que en esta población con líneas “permanentes” predominen las infecciones por *E. coli*, porque implica un muy mal cuidado de las líneas que terminan contaminadas por enterobacterias, y corre-

laciona bien con la elevada tasa de bacteriemias. La baja frecuencia de profilaxis (58%) y la falta de hemocultivos en 7% sugieren una pobre organización del estudio de estos enfermos. Además, los autores realizan análisis diversos que no resultan de utilidad con una muestra tan pequeña.

Las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y de la European Society of Medical Oncology (ESMO) incluyen: definiciones clínicas, educación de pacientes, evaluación y calificación del riesgo, evaluación de la respuesta y medidas preventivas, además de recomendar el uso empírico de antibióticos. En todas las guías se insiste que los antibióticos deben seleccionarse con base en la frecuencia local de resistencias; por tanto, la conclusión del artículo en cuestión está desubicada.

Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México?

Xitlaly J González-Leal,¹ Julio Molina-Gamboa,² Javier Bolaños-Meade,¹ Luis Villela²

RESUMEN

Antecedentes: la selección del antibiótico empírico para pacientes con neutropenia febril suele apoyarse en las guías internacionales y en los patrones de resistencia a antibióticos locales.

Objetivo: evaluar retrospectivamente la resistencia a los antibióticos aceptados en la guía clínica internacional de la IDSA como tratamiento inicial de pacientes con neutropenia febril.

Material y métodos: estudio retrospectivo de pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas que ingresaron al Hospital San José Tec de Monterrey entre enero de 2010 y diciembre de 2011. Descripción de las características clínicas de la cohorte, escala de MASCC, etiología microbiológica, factores asociados con los hemocultivos (+) y mortalidad de la cohorte.

Resultados: se reportaron 40 episodios de neutropenia febril. El 38% tuvo hemocultivos positivos con predominio de bacteriemias por *E. coli* en 86%, de las que todas fueron resistentes a quinolonas y 38% productoras de beta lactamasas de espectro extendido. Se observó asociación entre la escala de MASCC de alto riesgo y neutropenia muy severa, con riesgo de hemocultivos positivos ($p \leq 0.05$). Hubo asociación entre el ingreso a la unidad de terapia intensiva y el incremento de la mortalidad ($p \leq 0.01$).

Conclusiones: las recomendaciones de las guías clínicas internacionales no parecen ser apropiadas para nuestra población, por el alto índice de resistencia a quinolonas y producción de ESBL.

Palabras clave: neutropenia febril, bacteremia, escala de MASCC, guías clínicas, mortalidad.

ABSTRACT

Background: febrile-neutropenia (FN) episodes could add morbidity/mortality to hematological patients treated to chemotherapy. Indeed, it is necessary to get a proper approach for these patients. For this reason, we described a cohort of NF in our institution analyzing resistance patterns and prognostic factors of mortality.

Methods: Cases were obtained from *Hospital San José Tec de Monterrey* from January 2010 to December 2011. We described clinical features, MASCC scale and the isolation of germs in blood cultures and analyzed predictive variables associated to positive blood cultures and mortality.

Results: 40 cases of FN were reported. 38% had positive blood cultures, *E. Coli* was the most frequent (86%). *E. Coli* showed 100% resistance to quinolones and 38% to extended spectrum beta lactamase (ESBL) production. There was association among high risk score in the MASCC scale, profound neutropenia and risk of having positive blood cultures ($p \leq 0.05$). There was association between the admission to the intensive care unit and increased in mortality ($p \leq 0.01$).

Conclusions: We think it is not appropriate to use the international guidelines recommendations for empiric therapy in our institution, due to the high prevalence of quinolones resistance and ESBL production. Thus, every recommendation should be emitted by Institution depending of local resistance patterns.

Key words: Febrile-neutropenia, bacteriemia, MASCC scale, clinical guides, mortality.

¹ Tecnológico de Monterrey. Departamento de Medicina Interna e Infectología.

² Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Tecnológico de Monterrey, Hematología de Tec Salud, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Correspondencia: Dr. Luis Villela
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Av. Morones Prieto 3000 poniente
64710 Monterrey, NL.
Tel: (81)88882156
villela@itesm.mx

Recibido: julio 2013
Aceptado: agosto 2013

Este artículo debe citarse como: González-Leal XJ, Molina-Gamboa J, Bolaños-Meade J, Villela L. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México? Rev Hematol Mex 2013;14:113-119.

www.nietoeditores.com.mx

La neutropenia febril es un factor de riesgo importante de infecciones en pacientes con cáncer, su frecuencia puede alcanzar incluso 80% en pacientes con neoplasias hematológicas, de estos 10 a 25% resultan con bacteremias, con mortalidad de 10%.^{1,2} Debido al riesgo de rápida evolución de la infección, las guías clínicas de la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) recomiendan iniciar en las primeras dos horas de diagnóstico el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro.³ Sin embargo, para la selección de éstos debe tomarse en cuenta la microbiología local y que un porcentaje de estos pacientes puede tratarse como ambulatorios, siempre y cuando se determine su riesgo de complicaciones con la escala de MASCC.^{1,3} En México existe poca información publicada acerca de la etiología microbiológica de la neutropenia febril; Gaytán-Martínez publicó un estudio donde encontró predominio de infecciones por gramnegativos, con alta frecuencia de resistencia a quinolonas (40%).⁴

Puesto que en nuestra institución se desconoce la epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia febril, tipo de gérmenes y resistencia a los antibióticos se decidió realizar este estudio para determinar si las recomendaciones de tratamiento de las guías internacionales son adecuadas para nuestros pacientes.

El objetivo primario fue: describir y evaluar las variables asociadas con las bacteriemias en pacientes con neutropenia profunda con enfermedades hematológicas del Hospital San José y los factores relacionados con la mortalidad. Los objetivos secundarios fueron: 1) determinar la frecuencia de neutropenia febril y el apego a las guías de tratamiento con antibióticos empíricos, 2) determinar los patrones de resistencia bacteriana, 3) formular recomendaciones de tratamiento empírico para nuestra institución, 4) evaluar la utilidad de la escala de MASCC y 5) evaluar la mortalidad intrahospitalaria y sus factores de riesgo.

Definiciones

En un paciente con neutropenia se considera fiebre a la temperatura mayor de 38.3 °C en una ocasión o mayor de 38°C por más de una hora. La neutropenia grave se define como la cuenta absoluta de neutrófilos <500 células/microL o <1000 células/microL con un nadir predicho de 500. La neutropenia muy grave se define como una cuenta absoluta de neutrófilos menor de 100 células/microL. La neutropenia es prolongada cuando dura más de siete días.^{1,5}

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y analítico efectuado en el Hospital San José Tec de Monterrey. Se incluyeron todos los pacientes con neoplasias hematológicas mayores de 18 años de edad, que se hubieran hospitalizado entre los meses de enero de 2010 y diciembre de 2011, que cumplieran con los criterios de neutropenia febril. Se excluyeron los pacientes que no cumplieran con los criterios de neutropenia febril, menores de 18 años, con expedientes incompletos, o carentes de hemocultivos.

Análisis estadístico

Se describieron las variables; las cualitativas se representan en proporciones y las cuantitativas en medianas, con medidas de dispersión. Para la búsqueda de diferencias entre los grupos de pacientes con hemocultivos positivos y negativos, y vivos o muertos se realizó un análisis con χ^2 . Para determinar los puntos de corte de las variables asociadas con hemocultivos positivos y mortalidad se utilizaron curvas ROC. La diferencia estadística se estableció cuando la $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 154 pacientes con diagnóstico de leucemia, linfoma y mieloma múltiple que se hospitalizaron en el Hospital San José Tec de Monterrey entre enero de 2010 y diciembre de 2011. Del total, 28 pacientes (22%) mayores de 18 años tuvieron 45 ingresos en los que cumplieran los criterios de neutropenia febril; sin embargo, se excluyeron del estudio dos pacientes porque no se les tomó hemocultivo al momento de la neutropenia febril. Para el análisis se incluyeron 40 episodios de neutropenia febril en 26 pacientes.

En el Cuadro 1 se describen las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio. La mediana global de días de hospitalización por episodios de neutropenia febril fue de 8 (límites 1 y 54), ésta apareció a los 9 días postquimioterapia (límites 4 y 90); la mediana de la cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) al ingreso fue de 10 (límites 0 y 540). El puntaje de la escala de MASCC fue menor de 21 (alto riesgo) en 42.2% y ≥ 21 en 57.8%. De los 45 episodios de neutropenia febril, 68% fue en pacientes externos. En 48% de los ingresos por neutropenia febril los pacientes tenían algún tipo de dispositivo intravascular;

Cuadro 1. Características de los pacientes con neutropenia febril

Características	n=28*(%)
Género H/M	15/13
Edad	(53/47)
	Mediana 55
	Rango 20-82
Padecimiento hematológico	
Linfoma	6
	LH 2 (33)
	LNH 4 (66)
Leucemia	14
	LLA 6 (42)
	LMA 6 (42)
	LMC 2(14)
Mieloma múltiple	8
TPH	6
Autólogo	4
	LNH 1 (25)
	LH 1 (25)
	MM 2 (50)
Alogénico	2
	LMC 1 (50)
	LCP 1 (50)

LH= Linfoma de Hodgkin, LNH= Linfoma No Hodgkin, LLA= Leucemia linfoblástica aguda, LMA= Leucemia mieloide aguda, LMC=Leucemia mieloide crónica, TPH= trasplante de progenitores hematopoyéticos. LCP= Leucemia de células plasmáticas.

*Incluyendo dos pacientes con neutropenia febril que se excluyeron del estudio por no tener Hemocultivos.

E. coli: *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*.

sólo 13% tuvo hipotensión al ingreso, 7.3% ingresó a la unidad de terapia intensiva por requerir intubación orotraqueal (3 pacientes con MASCC <21 y 1 paciente con MASCC de 23). El paciente con MASCC de 23 sobrevivió, a diferencia de los otros 3 que fallecieron. El apego a las guías de tratamiento con antibióticos empíricos fue de 75%, y en 55% se utilizó profilaxis con antibióticos. La mortalidad global en los 45 episodios de neutropenia febril fue de 17.7%.

Procesos infecciosos

De los 40 pacientes con episodios de neutropenia febril, a los que sí se realizaron hemocultivos para investigar su etiología, en 40% no se pudo determinar algún foco infeccioso. Los sitios de infección identificados en el

resto fueron: bacteriemia primaria 30%, bacteriemia asociada con alguna otra infección 5% (absceso perianal y apendicitis aguda), candidemia 2.5%, infección de vías urinarias 7.5%, neumonía adquirida en la comunidad 7.5%, infección de tejidos blandos 5%, apendicitis 2.5%, absceso perianal 2.5% y herpes zoster en 2.5%.

Por lo que se refiere a los aislamientos microbiológicos en sangre, 37.5% de los episodios tuvo algún hemocultivo positivo. Predominaron las bacteriemias por *Escherichia coli* en 86%, el único gramnegativo aislado en sangre, posteriormente *Bacillus* spp en 6.6% y *Candida krusei* con 6.6%. También se realizaron otros tipos de cultivo en tejidos o secreción con sospecha de infección, donde sólo se aislaron bacterias gramnegativas. En el Cuadro 2 se describen los aislamientos microbiológicos de todos los cultivos y su frecuencia.

De la resistencia a antibióticos llama la atención 100% de resistencia a ciprofloxacina en *Escherichia coli* y 38% de producción de ESBL en *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Esto se describe con más detalle en el Cuadro 3.

Factores de riesgo para bacteriemias

En las diferencias entre grupos de pacientes con hemocultivos positivos o negativos sólo se encontró mayor frecuencia de episodios de bacteremia en pacientes con neutropenia muy grave al ingreso, sobre todo en el grupo de pacientes con cuenta absoluta de neutrófilos menor de 13 células/microL vs cuenta absoluta de neutrófilos mayor de 13 células/microL (hemocultivo positivo 52.4% vs 21%, $p = 0.041$). El punto de corte se evaluó con una curva ROC (AUC=62%, sensibilidad 73%, especificidad 60%). Existen pocos casos reportados de neutropenias muy graves (o mucho menores a la cuenta absoluta de neutrófilos menor de 100) y la probabilidad de hemocul-

Cuadro 2. Aislamientos microbiológicos en todos los cultivos

Microorganismo	n (%)
Gram positivos	1 (4.7)
Bacillus spp	1 (4.7)
Gram negativos	19 (90.4)
E. Coli	16 (76)
P. Aeruginosa	2 (9.5)
P. Mirabilis	1(4.7)
Hongos	1(4.7)
Candida Krusei	1(4.7)

Cuadro 3. Resistencia global de los microorganismos

Microorganismo (n)	CIP-R (%)	ESBL (%)	CAZ-R (%)	PIP/TAZ-R (%)	TMP/SMX-R (%)
<i>E. coli</i> (16)	16 (100)	6 (37)	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i> (2)	-	1 (50)	2 (100)	1 (50)	-
<i>P. mirabilis</i> (1)	-	-	-	-	1 (100)

Resistente a ciprofloxacina (CIP-R), resistente a Trimetoprima sulfametoxazol (TMP/SMX-R), resistencia a ceftazidima (CAZ-R), productor de beta-lactamasas de espectro extendido (ESBL), resistente a Piperacilina-Tazobactam (PIP/TAZ-R).

tivos positivos; valdría la pena explorar más esta variable de neutropenias muy severas.

También se observó relación con el puntaje de la escala de MASCC al ingreso y hemocultivos positivos; es decir, pacientes con puntaje menor de 21 vs ³ 21 (55.6 vs 22.7% de hemocultivos positivos, $p = 0.033$), el punto de corte se obtuvo con una curva ROC (AUC= 63%, sensibilidad 67%, especificidad 68%). Este punto de corte es igual al descrito que divide a los pacientes en riesgo alto y riesgo bajo. Con el resto de las variables analizadas no se encontró ninguna relación significativa.

Factores de riesgo de mortalidad asociadas con neutropenia febril

Se buscaron las diferencias entre los pacientes que fallecieron o no durante algún episodio de neutropenia febril. La única variable asociada con la mortalidad fue cuando el paciente ingresó a la unidad de terapia intensiva de adultos *versus* los que no requirieron ingresar de 75 vs 8.3% ($p=0.01$). También se realizó un análisis estratificado para evaluar si realmente la unidad de terapia intensiva de adultos era o no una variable independiente. Esta asociación se observó en los pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva de adultos que tuvieron hemocultivos positivos y puntaje de MASCC menor de 21 (ambos con mortalidad de 100%, $p<0.046$). Sobresale que sólo 1 paciente que ingresó, sobrevivió y éste tuvo MASCC ³21 y hemocultivo negativo. Por esto los resultados deben tomarse con reserva.

En los pacientes con hemocultivos positivos vs hemocultivos negativos (33% vs 8%, $p=0.081$) quizá por el tamaño de la muestra, se observó una tendencia, no estadísticamente significativa, a mayor mortalidad.

En los pacientes que no ingresaron a la unidad de terapia intensiva adultos no se encontraron variables asociadas con aumento en la mortalidad.

Puntaje de MASCC de bajo riesgo

De las hospitalizaciones a pacientes por neutropenia febril, 57% tuvo un puntaje de la escala de MASCC de bajo riesgo que, según las guías, deberían tratarse como ambulatorios. La distribución de los diagnósticos en estos pacientes fue: 57%, la mayoría, con algún tipo de leucemia (LMA 23%, LLA 23% y LMC 11.5%), 26.8% de estas hospitalizaciones fueron por linfomas (LNH 15.3%, EH 11.5%) y el resto 15.3% MM.

De estos pacientes, sólo 11.5% tuvieron hemocultivos positivos (dos con crecimiento de *E. coli* y 1 con *Candida krusei*), porcentaje estadísticamente significativo comparado con los que tuvieron puntaje de alto riesgo.

Sólo 1 paciente requirió ingreso a la unidad de terapia intensiva de adultos por requerir intubación orotraqueal por insuficiencia respiratoria aguda. El paciente no tuvo hemocultivos positivos, y sobrevivió.

En estos pacientes también se observó una tendencia a menor mortalidad 11.5 vs 26%, aunque sin significación estadística, quizá por el tamaño de la muestra.

DISCUSIÓN

En este estudio, 22% de los pacientes mayores de 18 años de edad, con alguna neoplasia hematológica, tuvieron neutropenia febril, porcentaje bajo comprado con los porcentajes incluso de 80%. Este dato podría estar sesgado por las características del hospital (privado en esencia) que no permite que los pacientes lleguen al mismo lugar y puedan ingresar a otras unidades.² El apego a las guías de tratamiento fue de 75%, lo que no es lo ideal, pero indirectamente indica que los médicos especialistas de nuestro hospital se apoyan en las guías internacionales establecidas.

En nuestro estudio se observó una frecuencia de bacteremias de 37.5%, porcentaje ligeramente más alto que el

reportado en la bibliografía de entre 10 y 25%, que podría estar relacionada con lo heterogéneo de los diagnósticos, a mayor intención de búsqueda y a la resistencia de bacterias al antibiótico profiláctico habitual (quinolonas).^{1,3,5}

Existe poca información acerca de la etiología microbiológica de los episodios de neutropenia febril en pacientes hematooncológicos de México. Se dispone de información del estudio de Gaytán-Martínez y su grupo que analizaron 120 episodios de neutropenia febril, del Departamento de Hematología de un hospital público que reportó predominio de bacterias gramnegativas en 52%,⁴ datos que difieren de nuestra población porque se encontró que las bacteriemias por gramnegativos predominaron en 86% y en los cultivos, en general, alcanzaron incluso 90%. Estas diferencias pueden darse por los tiempos en que se reportaron los estudios pues existen más de 10 años de diferencia; además, porque en nuestra unidad hospitalaria se utiliza la profilaxis antibiótica en gran proporción de los pacientes (casi siempre quinolonas).^{1,3} No se reportó ninguna bacteriemia por *P aeruginosa*.

En el Cuadro 4 se muestra la comparación del tipo de bacterias aisladas en nuestra cohorte con otros estudios internacionales. En el estudio de Winston y su grupo, en el que no se administró profilaxis, hubo predominio de organismos gramnegativos en comparación con los estudios de Favero y sus colaboradores y González-Barca y su grupo

quienes sí prescribieron profilaxis y se aislaron con mayor frecuencia microorganismos grampositivos.^{6,7,8} Estos datos difieren de nuestro centro donde, a pesar de la profilaxis, hubo predominio importante de bacterias gramnegativas, lo que podría explicarse por las resistencias encontradas. No se incluye el estudio de Gaytán y su grupo debido a que no se detallan los resultados de los aislamientos.

En cuanto a las resistencias, 100% de las *E coli* aisladas lo fueron a ciprofloxacina, mayor que lo reportado en el estudio CANCER de 7.7% para ciprofloxacina y en el estudio mexicano, 40% de resistencia a ciprofloxacina, lo que refiere mala indicación del antibiótico. Por tanto, la selección de microorganismos resistentes a quinolonas podría ser la causa de que las bacteriemias por gramnegativos sean las predominantes.⁹ Se podría pensar que la rotación de antibióticos es favorable; sin embargo esa evidencia no se ha confirmado.¹⁰ Por este motivo es importante buscar otro tipo de profilaxis, como la descontaminación selectiva del tubo gastrointestinal.^{9,11,12}

También se observó mayor resistencia bacteriana por ESBL en *E coli*, incluso de 38%, muy superior a lo reportado en la bibliografía internacional de 4.6%.¹³ Por lo que en nuestra institución podría no ser apropiado utilizar cefepime o piperacilina-tazobactam. En estudios previos el alto índice de ESBL se ha relacionado con resistencia a quinolonas.^{14,15,16}

Cuadro 4. Microorganismos aislados en pacientes con neutropenia y fiebre

Patógeno	Winston et al. n=541 [6]	Del Favero y col n=733 [7]	Gonzalez y col n=288 [8]	González-Leal n=40
Profilaxis %	No	Sí (90)	Sí (41)	Sí (40)
Grampositivo	44.4	66.1	62	4.7
<i>S. aureus</i>	4.9	5.6	6.5	
<i>S. coagulasa</i> negativo	15.9	43.8	24.6	
Estreptococo especies	14.3	12.4	21.1	
Enterococos especies	4.9	2	4.3	
Gramnegativos	55.6	33.9	37	90
<i>E. coli</i>	22	16.3	16.1	76
<i>Klebsiella</i> spp	13.6	1.6		
<i>P. aeruginosa</i>	1.7	9.6	13.3	9.5
Otros	18.2	6.4	7.7	4.7
Polimicrobianas		9.3		
Anaerobios				
Hongos				4.7
Total	286	277	321	21

*Los números del cuadro se expresan en porcentaje

Por lo que se refiere a los factores asociados con hemocultivos positivos fue la neutropenia muy profunda, con una cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 13 cel/microL y puntaje de MASCC de alto riesgo. Si bien la neutropenia con cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 100 cel/microL ya está descrita como factor asociado con bacteriemias, en este estudio se encontró asociación con una cuenta absoluta de neutrófilos aún menor; en estudios previos se reportó asociación con una cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 50 cel/microL.¹⁷ En nuestro estudio observamos lo ya documentado por otros, un puntaje de MASCC de alto riesgo se asocia con infecciones graves.² Tampoco se investigó el riesgo de bacteremias con biomarcadores como proteína C-reactiva o procalcitonina. Puesto que en otros estudios se ha encontrado asociación de estas variables consideramos interesante utilizarlas en asociación con el puntaje de la escala de MASCC, con este propósito y no sólo en sospecha de infecciones graves.¹⁷

La cohorte investigada fue pequeña, por lo que se encontraron pocas asociaciones significativas entre las variables y la mortalidad. Solo se encontró relación en los pacientes que fueron ingresados a la unidad de terapia intensiva para adultos, lo que es una observación lógica debido a la gravedad del padecimiento. La alta mortalidad se asoció con MASCC de alto riesgo, con bacteremia o hemocultivos positivos. Quizá esto se deba a que estos pacientes tuvieron infecciones graves, con bacteremias por gramnegativos, lo que en otros estudios ya se ha reportado como factor asociado con mayor mortalidad.²

En nuestra cohorte, 57% de los episodios de neutropenia febril tuvieron un puntaje de la escala de MASCC de bajo riesgo, de acuerdo con las guías actuales de tratamiento estos pacientes debieran asumirse como ambulatorios. Sin embargo, todos los regímenes de antibiótico empírico que se recomiendan incluyen quinolonas, por lo que, debido a que 100% de las bacterias gramnegativas que crecieron en sangre fueron resistentes a quinolonas, es posible que no sea apropiado administrar a los pacientes de nuestro centro el tratamiento empírico oral recomendado.

En conclusión, los datos obtenidos en nuestro estudio sugieren que para nuestra institución no sería apropiada la profilaxis con quinolonas ni el antibiótico empírico oral para tratar a los pacientes con neutropenia febril clasificados con bajo riesgo (según la escala de MASCC), por 100% de resistencia a quinolonas encontrado en bacterias gramnegativas aisladas con mayor frecuencia. Al parecer,

sólo son apropiados los carbapenémicos y no cefepime o piperacilina-tazobactam, como monoterapia empírica para neutropenia febril en nuestra institución, debido a la alta frecuencia de bacterias productoras de ESBL. Por esto, es necesario realizar un estudio mexicano más grande en el que se determine la causa microbiológica y los factores de riesgo vinculados con hemocultivos positivos y mortalidad en este grupo de pacientes para determinar si es apropiado utilizar las guías internacionales (IDSA y NCCN) en nuestro país.

REFERENCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Prevention and treatment of cancer related infections. Disponible en: www.nccn.org 2012 (Accesado 3 oct 2012)
2. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39:S32-37.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, James II, Craig AM et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52: e56-e93.
4. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel L, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:388-392.
5. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:S51-S59.
6. Winston DJ, Lazarus HM, Beveridge RA, Hathorn JW, Gucalp R, Ramphal R, et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Clinafloxacin with Imipenem as Empirical Monotherapy for Febrile Granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:381-390.
7. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G y Gruppo Italiano de Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing Piperacillin-Tazobactam with and without Amikacin as Empiric Therapy for Febrile Neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-1301.
8. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá, J, Gudiol A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol* 1996;15:291-296.
9. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39:S25-31.
10. Brown, Erwin, Nathwani, Dilip. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:6-9.
11. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and Risk Factors for Gram-Positive Coccal Infections in Neutropenia: Toward a More Targeted Antibiotic Strategy. *Clin Infect Dis* 2003;36:149-158.

12. Cordonnier C, Herbrecht R, Buzn A, Leverger G, Leclercq R, Nitenberg G, et al. Risk factors for gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica* 2005;90:1102-1209.
13. Mutnick AH, Kirby JT, Jones RN for the CANCER study Group. CANCER resistance surveillance program: Initial results from Hematology-Oncology Centers in North America. *Ann Pharmacother* 2003;37:47-57.
14. Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin Infect Dis* 2005;41: S120-126.
15. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended spectrum b-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:473-478.
16. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1288-1294.
17. Ha YE, Song JH, Kang WK, Peck KR, Chung DR, Kang CI, et al. Clinical factors predicting bacteremia in low-risk febrile neutropenia after anti-cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2011;19:1761-1767.
18. Klatersky J, Paesmans M, Rubenstein E, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.

El género como factor pronóstico de supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas totipotenciales autólogas o alogénicas: experiencia de una sola institución

Gabriela Zamora-Ortiz,^{1,2} Roberto Morales-Flóres,¹ Sara Velázquez-Sánchez-de-Cima,^{2,3} A García-Villaseñor,¹ Guillermo José Ruiz-Argüelles²

RESUMEN

Antecedentes: en el pronóstico de los pacientes a quienes se trasplantan células hematopoyéticas influyen diversas variables, aunque con discrepancias en los resultados de diferentes estudios que incluyen al género como factor pronóstico.

Objetivo: determinar la influencia del género como factor pronóstico en la supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas.

Material y métodos: se analizaron, retrospectivamente, 285 pacientes postrasplantados de células hematopoyéticas entre enero de 1993 y septiembre 2012 en la Clínica Ruiz de Puebla.

Resultados: se efectuaron 155 trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas; 40% de los pacientes eran mujeres. Los diagnósticos fueron: leucemia aguda mieloblástica (25%), leucemia aguda linfoblástica (23%), leucemia granulocítica crónica (19%). La supervivencia fue de 38% a 131 meses en mujeres y de 35% a 155 meses en hombre. Se realizaron 130 trasplantes de células hematopoyéticas autólogas (48% eran mujeres) a 38% de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, 17% con leucemia aguda linfoblástica y a 15% con leucemia aguda mieloblástica. La supervivencia fue de 58% a 214 meses en las mujeres y de 65% a 229 meses en los hombres. Se realizó regresión lineal mediante el análisis de la relación de la supervivencia con otras variables: género, edad, índice de masa corporal y padecimiento de base, se obtuvo una R^2 de 0.0335, y prueba de medias para la supervivencia por género, sin significación estadística.

Conclusiones: se incluyeron trasplantes autólogos y alogénicos sin considerar la edad ni el padecimiento de base. Respecto al género no hubo diferencia estadísticamente significativa en supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas.

Palabras clave: trasplante de células hematopoyéticas, supervivencia, pronóstico, género.

ABSTRACT

Background: Several variables influence the prognosis of patients after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), but there are discrepancies in the results of different studies that include gender as a prognosis factor.

Objective: To determine the role of gender as a prognostic factor in overall survival (OS) post HSCT.

Material and methods: Retrospective study of 285 patients undergoing HSCT between January 1993 and September 2012 in the Clínica Ruiz de Puebla.

Results: In the period indicated, 155 allogeneic transplants were done, 40% female and 60% male, diagnosed with acute myelogenous leukemia (AML) in 25%, acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 23%, chronic myelogenous leukemia (CML) in 19%. The OS, in women, was 38% at 131 months and 35% at 155 months, in men. In the same period, 130 autologous transplants were performed, 48% female and 52% male, diagnosed with multiple myeloma in 38%, ALL in 17%, AML in 15%. The OS was 58% at 214 months in women, and 65% at 229 months, in men. The OS was calculated according to the Kaplan Meier method and linear regression was performed analyzing OS with gender, age, body mass index and underlying diagnosis basis, obtaining R^2 of 0.0335. T test was performed for gender and OS, without statistical significance.

Conclusions: In this study, which included autologous and allogeneic transplants, regardless of age or diagnosis, there was no statistically significant difference in terms of gender in the OS post HSCT.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, survival, prognosis, sex.

¹ Universidad de las Américas Puebla.

² Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica-Ruiz Laboratorios.

³ Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

Recibido: julio 2013

Aceptado: agosto 2013

Este artículo debe citarse como: Zamora-Ortiz G, Morales-Flóres R, Velázquez-Sánchez-de-Cima S, García-Villaseñor A, Ruiz-

Argüelles GJ. El género como factor pronóstico de supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas totipotenciales autólogas o alogénicas: experiencia de una sola institución. Rev Hematol Mex 2013;14:120-123.

www.nietoeditores.com.mx

El trasplante de células hematopoyéticas totipotenciales es una opción terapéutica en la práctica médica moderna. Los trasplantes pueden ser autólogos y alogénicos. Los primeros se realizan para administrar quimioterapia o radioterapia o ambas a dosis altas, sin dañar de manera irreversible la función hematopoyética de la médula ósea. Son susceptibles de este procedimiento los pacientes con tumores sensibles a quimioterapia o radioterapia o ambas, mientras que los trasplantes alogénicos se realizan con el propósito de remplazar el tejido hematopoyético defectuoso, insuficiente o neoplásico, para poder administrar al paciente quimioterapia o radioterapia, o ambas, e inducir el efecto de injerto contra tumor en los pacientes con tumores malignos hematopoyéticos o de otra estirpe, al introducir en el receptor un nuevo sistema inmunocompetente.¹⁻³

En los trasplantes alogénicos, los esquemas de intensidad reducida en reportes mundiales muestran resultados similares a los esquemas mieloablativos; sin embargo, en México no existe suficiente información respecto a la comparación de esquemas mieloablativos y de intensidad reducida.^{4,5,6}

Por lo que se refiere al género, hay controversia en los reportes internacionales acerca del género como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con trasplante de médula ósea. Arcese y colaboradores estudiaron un grupo de 130 pacientes con leucemia mieloide crónica, de los que 68% eran hombres (89 sujetos) y 31% mujeres (41 participantes); de estos grupos, 53% de las mujeres supervivieron en comparación con 30% de los hombres, lo que fue estadísticamente significativo. Se demostró que el interferón disminuyó significativamente la progresión en enfermedades hematológicas.^{7,8}

Gahrton, en un estudio que investigó la repercusión en los diferentes grupos al correlacionar el género del donador y del receptor en el asesoramiento del riesgo en trasplante alogénico de células hematopoyéticas, encontró que los linfocitos T del donador específicos para el antígeno menor de histocompatibilidad en el género masculino, se relacionaba con mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped, rechazo del trasplante y supervivencia en trasplantes con donador y receptor de género diferente.⁹

Claviez y sus colaboradores, interesados en los resultados arrojados al estudiar el trasplante de células hematopoyéticas alogénicas en niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin recurrente o resistente, estudiaron a

91 pacientes en quienes en el análisis uni y multivariado se encontró que el género femenino se relacionó más con mortalidad en los pacientes mayores de 14 años.¹⁰

En una publicación relacionada con trasplante de células hematopoyéticas en niños con leucemia mielomonocítica juvenil se encontró que los sujetos mayores de cuatro años tenían mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad, con peor pronóstico en las mujeres; en la mayoría de los casos la recurrencia de la enfermedad permaneció como la causa más frecuente de fracaso en el tratamiento.¹¹ El objetivo de este estudio fue determinar el papel del género como factor pronóstico en la supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo, con datos censados progresivamente. La revisión de casos fue de tipo pesquisa para pronóstico en relación con el género en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas totipotenciales efectuado en la Clínica Ruiz de Puebla entre los meses de enero de 1993 y septiembre de 2012. En el grupo de sujetos con trasplante alogénico y autólogo efectuado en la Clínica Ruiz de Puebla se realizaron pruebas estadísticas, medidas de tendencia central, prueba de medias y regresión lineal.

Puesto que el diseño de este estudio fue retrospectivo basado en la información de los expedientes, no fue necesario solicitar consentimiento informado. Sin embargo, se preservó la confidencialidad de la información para salvaguardar los datos dentro del ámbito del estudio.

La supervivencia postrasplante se consideró variable cuantitativa, ordinal y se midió en meses a partir de la fecha del trasplante, siguiendo el método de Kaplan-Meier, que considera a los fallecidos y perdidos o vivos poco seguidos para el cálculo de supervivencia, divididos en hombres y mujeres. Se determinaron perdidos los pacientes con inasistencia a consulta en el Centro de Hematología durante un año o más de la fecha de corte del estudio; se determinó al género como una variable cualitativa y nominal. Con la información de los pacientes se conformó una base de datos interna del Centro de Hematología y Medicina Interna de la Clínica Ruiz en donde se buscaron los casos trasplantados y se dividieron según el tipo de trasplante en alogénicos y autólogos. Se utilizó estadística básica e inferencial.

RESULTADOS

Se obtuvieron los datos de 285 pacientes trasplantados entre 1993 y 2012; 155 alogénicos y 130 autólogos. 62 mujeres (40%) recibieron trasplante alogénico y 93 (60%) hombres. En ambos grupos las principales causas de trasplante fueron: leucemia aguda mieloide (LAM) en 38 sujetos (25%) y linfoblástica (LAL) en 36 pacientes (23%); leucemia granulocítica crónica (LGC) en 29 sujetos (19%); hipoplasia medular (HM) 10 individuos (6%); mieloma múltiple (MM) 6 sujetos (4%); linfoma no Hodgkin (LNH) 8 pacientes (5%); linfoma de Hodgkin (LH) 5 sujetos (3%); y otros, 23 individuos (15%). La mediana de edad fue de 29 años para las mujeres y 33 años para los hombres, con mediana de supervivencia (SV) de 11 meses en el grupo de mujeres y 10.5 en el de los hombres, con seguimiento a 131 meses 38% de las mujeres y a 155 meses 35% de los hombres. En los 285 pacientes se buscó la comprobación de la hipótesis con la prueba de medias, sin diferenciar se obtuvo el tipo de trasplante y por separado la supervivencia a 1, 5, 10 y 15 años. Se obtuvo un valor estadístico de 3.48 con intervalo de confianza de 95% y valor de tablas: -1.96, se aceptó la hipótesis del estudio de que el género es independiente como factor pronóstico de supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas totipotenciales.

Por lo que se refiere a los trasplantes autólogos, durante este periodo se realizaron 130 procedimientos: a 62 mujeres (48%) y a 68 hombres (52%). La primera indicación de trasplante autólogo fue mieloma múltiple con 49 casos (38%), seguida de leucemia aguda linfoblástica con 22 casos (17%), y leucemia aguda mieloide en 19 casos (15%); linfoma de Hodgkin con 16 casos (12%); cáncer de mama con 4 casos (3%); linfoma no Hodgkin con 7 casos (5%); leucemia granulocítica crónica con 4 casos (3%) y "otros" 9 casos (7%). La mediana de edad para mujeres fue de 47 años y 48 años para hombres. La mediana de supervivencia aún no se alcanza, fue de 58% a 214 meses para el grupo de mujeres y de 65% a 229 meses para el grupo de hombres. La máxima de supervivencia para hombres fue de 229 meses y para mujeres de 214 meses, con media de 29 y 33 meses, respectivamente. Se agrupó en "otros", sin diferenciar por trasplante a los siguientes: 3 casos de amiloidosis, 3 casos de síndrome mielodisplásico, 4 casos de mielofibrosis, 2 casos de hemoglobinuria paroxística nocturna, 1 caso de talasemia, 1 caso de rhabdomyosarcoma, 1 caso de sarcoma sinovial metastásico, 1 síndrome

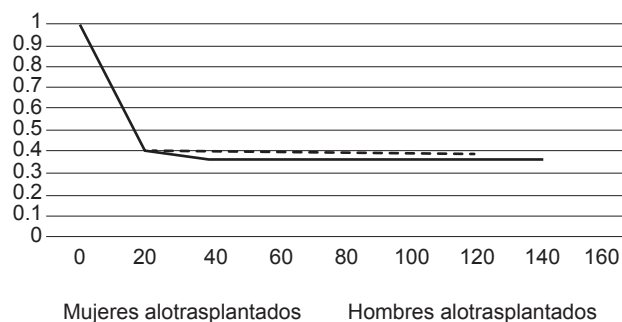


Figura 1. Supervivencia en meses por el método de Kaplan-Meier para hombres y mujeres con trasplante alogénico

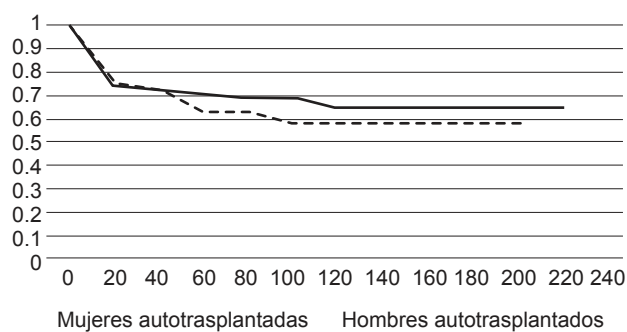


Figura 2. Supervivencia en meses por el método de Kaplan-Meier para hombres y mujeres con trasplante autólogo.

de Blackfan, 1 síndrome de Hunter, 1 caso de esclerosis múltiple, 1 cáncer testicular, 1 coriocarcinoma, 1 tumor germinal extragonadal.

Destaca la similitud en muertes registradas durante los primeros 20 meses en ambos grupos, con la similitud de líneas estabilizándose al 38% en mujeres y 36% en hombres.

Se calculó mediante STATA 11 el modelo de regresión lineal para supervivencia postrasplante de médula ósea al comparar género, edad y padecimiento de base, con R: 0.0163, significación estadística para edad (p: 0.049, 95% IC).

DISCUSIÓN

Respecto al género como factor pronóstico de supervivencia tras el trasplante de células totipotenciales de la médula ósea existen controversias, como fue expuesto en los antecedentes científicos. En diversos centros de estudio con experiencia en este terreno y los estudios que han

mostrado alguna relación estadísticamente significativa, lo han hecho con un solo padecimiento.

Dadas las características de diseño metodológico en un trabajo para estudiar retrospectivamente un fenómeno complejo o una variable relevante en controversia, resulta conveniente plantear el seguimiento de estudios de supervivencia que considera diversas variables, y estudios prospectivos particularmente centrados en un padecimiento de base con criterios de selección que minimicen los errores producidos en el estudio de múltiples variables.

CONCLUSIONES

En hematología oncológica el trasplante de médula ósea se ha posicionado como una opción terapéutica curativa, con supervivencia libre de enfermedad y remisión completa sostenida de diferentes padecimientos, con calidad de vida cercana a la esperada para la edad. Existe relativamente poca información respecto al género, porque el pronóstico es multifactorial, lo que dificulta “purificar” las variables. El objetivo de este estudio fue estudiar el género en la controversia existente entre los factores pronósticos de supervivencia posteriores al trasplante de células hematopoyéticas totipotenciales. Hacen falta estudios que busquen significación por tipo de trasplante y padecimiento de base en diferentes grupos de edad.

Respecto a la supervivencia postrasplante se notaron mejores resultados en los pacientes con autotrasplante al compararlos con los alotrasplantados y, sin ser estadísticamente significativo, mejor a las mujeres alotrasplantadas y a los hombres autotrasplantados. En este estudio, que incluyó a los trasplantes autólogos y alogénicos, sin diferencia de edad ni padecimiento de base, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia postrasplante de células hematopoyéticas respecto al género.

REFERENCIAS

1. Ruiz-Argüelles GJ. Whither the bone marrow transplant. *Hematology* 2010;15:1-3.
2. Miel CM, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host-disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102: 756-762.
3. Bacigalupo A. Third EBMT/AMGEN workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:691-696.
4. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez-Rangel JD, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with acute leukemia eligible for conventional allografting: a prospective study. *Leuk. Lymphoma* 2004;45:1191-1195.
5. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez-Morales E. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En: Góngora-Biachi R. (editor) *Hematología: Actualización 2004*. México: Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, Mérida, 2004;139-148.
6. Ruiz-Argüelles GJ. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Hematol Méx* 2004;5:80-85.
7. Arcese W, Goldman JM, D'Arcangelo E, Schattenberg A, Nardi A, Apperley JF, et al. Outcome for patients who relapse after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004;103:3211-3219.
8. Gahrton G, Iacobelli S, Apperley J, Bandini G, Bladé J, Boiron JM, et al. The impact of donor gender on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: reduced relapse risk in female to male transplants. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:609-617.
9. Harvey J, Green A, Cornish J, Steward C, Cummins M, Keen L, et al. Improved survival in matched unrelated donor transplant for childhood ALL since the introduction of high-resolution matching at HLA class I and II. *Bone Marrow Transplantation* 2012;47:1294-1300.
10. Claviez A, Canals C, Dierickx D, Stein J, Badell I, Pession A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114:2060-2067.
11. Locatelli F, Nölke P, Zecca M, Korthof E, Lanino E, Peters C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood*. 2005;410-419.

Influencia del índice de masa corporal en la tasa de supervivencia general de niños con leucemia linfoblástica aguda en un Hospital Universitario del Noreste de México

José Carlos Jaime-Pérez, Alfonso Reyes-Escobedo, Óscar González-Llano, José Luis Herrera-Garza, Luis Javier Marfil-Rivera, David Gómez-Almaguer

RESUMEN

Antecedentes: la relación entre la respuesta al tratamiento y el estado nutricional al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda no se ha establecido claramente.

Objetivo: evaluar la relación entre el estado nutricional al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de la infancia y la supervivencia y el riesgo de recaída.

Material y métodos: estudio descriptivo, observacional y retrospectivo realizado en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de noviembre de 2001 a agosto de 2012 en pacientes menores de 16 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda asentado en la historia clínica, examen de sangre periférica, aspirado de médula ósea y citometría de flujo. Se determinó el índice de masa corporal (IMC) y los pacientes se clasificaron con: bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad según el percentil para la edad basado en las tablas de referencia de la Organización Mundial de la Salud.

Resultados: se estudiaron 153 pacientes. La mediana de edad fue de 5 (2-16) años y la de seguimiento de 57 (1.51-148.9) meses. En la evaluación nutricional: 12 (7.8%) pacientes con bajo peso, 93 (60.8%) peso normal, 22 (14.4%) sobrepeso y 26 (17%) con obesidad. La mediana del IMC fue de 16.6 (12.8-28.9). Los factores de pronóstico desfavorable en el análisis multivariado fueron: bajo peso ($p=0.05$ [CR 2.37]) y el riesgo alto ($p=0.030$ [CR 2.29]). Las curvas de Kaplan-Meier mostraron diferencias significativas en la supervivencia global entre pacientes con y sin recaída (50.6 vs 86.3%, $p = 0.0001$), y entre los que tenían riesgo alto vs riesgo habitual (60.5 vs 78.8%, $p = 0.009$).

Conclusión: el estado nutricional al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda no fue un factor pronóstico independiente. Se documentó una tendencia a mayor supervivencia global en el grupo con sobrepeso y obesidad, aunque sin significación estadística.

Palabras clave: índice de masa corporal, tasa de supervivencia general, niños con leucemia linfoblástica aguda.

ABSTRACT

Background: The survival of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) has been rising substantially. The relationship between response to treatment and nutritional status at diagnosis is not clear, especially in patients who have overweight or obesity.

Objective: We evaluated if nutritional status at diagnosis is related to the survival and risk of relapse.

Material and methods: We studied data from 153 patients younger than 16 years from November 2001 to August 2012. Body mass index (BMI) was used and patients were classified as underweight, normal weight, overweight and obese according to percentile for age, based on reference tables from the World Health organization (WHO).

Results: 79 (51.6%) patients were males and 74 (48.4%) females. The median age at diagnosis was 5 (2-16) years, median of follow-up was 57 (1.51-148.9) months. Variables for unfavorable prognosis at multivariate analysis were high risk at diagnosis ($p=0.030$ [CR 2.29]), underweight ($p=0.05$ [CR 2.37]). In univariate analysis high risk and relapse remained as poor prognosis factors ($p=0.011$ vs $p=0.0001$ respectively). Kaplan-Meier analysis showed significant differences in overall survival (OS) between relapse vs no relapse (50.6% vs 86.3%, $p = 0.0001$), and high risk vs standard risk (SG 60.5% vs 78.8%, $p = 0.009$).

Conclusion: Nutritional status as a single factor at ALL diagnosis was not a risk factor. A tendency to a higher OS in the overweight and obese children group was found.

Key words: BMI, overall survival, children with acute lymphoblastic leukemia.

Las leucemias agudas son la forma más común de cáncer en pacientes pediátricos; comprenden aproximadamente 30% de todos los cánceres en esta etapa de la vida. La leucemia linfoblástica aguda es cinco veces más frecuente que la leucemia mieloblástica aguda.¹

Cada año, en Estados Unidos, se diagnostican de 2,500 a 3,500 nuevos casos de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos, con incidencia de 2.8 casos por cada 100,000 habitantes.^{2,3}

El pronóstico de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda ha mejorado de manera muy importante a partir del decenio de 1980, con una supervivencia a cinco años de 78 a 85%.^{1,4} La respuesta al tratamiento es afectada, directamente, por el estado nutricional, que condiciona el riesgo del paciente a las diferentes complicaciones y recaídas de la enfermedad,⁵ a mayor riesgo de infecciones al diagnóstico y durante el tratamiento a pacientes con desnutrición.⁶ La deficiencia nutricional es frecuente desde el momento del diagnóstico, por eso desde la primera consulta es prudente evaluar el estado nutricional del niño.⁷

Otro aspecto importante es que la nutrición es un factor que puede encontrarse en todos los pacientes, sin importar raza, género o edad, y su posible implicación en

la evolución afecta no sólo a un grupo específico, sino a la totalidad.

El término malnutrición abarca a los pacientes con desnutrición y a los que tienen sobrepeso y obesidad. La malnutrición tiene causas complejas que involucran determinantes biológicos, socioeconómicos y culturales. La desnutrición es resultado de una dieta inadecuada, en cantidad o calidad, y del efecto acumulativo de infecciones recurrentes, todo esto originado por factores como el acceso insuficiente a alimentos nutritivos, servicios de salud deficientes, saneamiento ambiental deficiente, por mencionar algunos.⁸ La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, consecuencia de dietas bajas en fibra, alta densidad energética, bebidas con alto contenido de glucosa y poca actividad física. Estos factores coexisten, primordialmente, en áreas urbanas, donde el estilo de vida y las actividades recreativas sedentarias crean las condiciones ideales para mantener la epidemia de obesidad.⁹

Los datos que arroja la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en México, realizada en 2012, son que el problema de desnutrición ha ido disminuyendo en comparación con los resultados de estudios similares en años previos (1999 y 2006). Sin embargo, el panorama con respecto al sobrepeso y obesidad es totalmente distinto, la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en escolares, con los criterios de la OMS, fue de 34.4% (19.8 y 14.6%, respectivamente), lo que representa 5,664,870 escolares en sobrepeso u obesidad.¹⁰

En este trabajo se analizó la evolución de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda según su estado nutricional, se utilizaron herramientas como el índice de masa corporal (IMC), puntuación (o score) Z y los percentiles según la edad. Se observó la evolución de los diferentes grupos de pacientes de acuerdo con su estado nutricional; se clasificaron en bajo peso, peso adecuado, sobrepeso y obesidad. Se analizó la evolución de los diferentes grupos a través del tiempo para determinar la importancia del estado nutricional inicial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo realizado en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de Monterrey, NL, México, de noviembre de 2001 a agosto

Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Correspondencia: Dr. José Carlos Jaime-Pérez
Servicio de Hematología
Edificio Dr. Rodrigo Barragán Villarreal, 2° piso
Hospital Universitario Dr. José E. González
Avenida Madero y Gonzalitos s/n
64460 Monterrey, Nuevo León
Tel/fax: 1257-2905 y 06
carjaime@hotmail.com

Recibido: julio 2013
Aceptado: agosto 2013

Este artículo debe citarse como: Jaime-Pérez JC, Reyes-Escobedo A, González-Llano O, Herrera-Garza JL, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Influencia del índice de masa corporal en la tasa de supervivencia general de niños con leucemia linfoblástica aguda en un Hospital Universitario del Noreste de México. *Rev Hematol Mex* 2013;14:124-130.

www.nietoeditores.com.mx

de 2012 en pacientes menores de 16 años, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de acuerdo con lo asentado en la historia clínica, examen de sangre periférica, aspirado de médula ósea y la citometría de flujo.

Se estudiaron 153 pacientes de uno y otro sexo que cumplieron con la evaluación nutricional al momento del diagnóstico. La nutrióloga en turno tomó las medidas antropométricas que incluyeron peso y talla. Para la evaluación se utilizó una báscula clínica con estadímetro.

El IMC se determinó mediante la fórmula peso/talla² y se categorizó a los pacientes según el percentil para la edad de la siguiente manera: bajo peso (percentil ≤ 5), peso normal (percentil 6-84), sobrepeso (percentil 85-94) y obesidad (percentil ≥ 95), según los parámetros de la OMS. Para la determinación de percentiles se utilizó el programa World Health Organization Anthropometric Calculator v3.2.2 y World Health Organization Anthropometric Calculator PLUS v1.0.4.

La respuesta al tratamiento se evaluó con el examen de la sangre periférica y de la enfermedad residual mínima por citometría de flujo en una muestra de médula ósea.

Para clasificar a los pacientes en riesgo alto o habitual no se tomó en cuenta la citogenética debido a que por recursos insuficientes sólo una fracción de los pacientes contó con este estudio. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la institución.

Análisis estadístico

Para analizar las características de la muestra se utilizó estadística descriptiva con mediana y rango para variables continuas y porcentaje para las variables categóricas, además de medias y desviación estándar según la variable descrita.

Con el método de regresión de Cox se realizó análisis uni y multivariado para determinación de factores pronósticos incluida la edad (<1 año y >10), el sexo, la recaída, el riesgo determinado al momento del diagnóstico (habitual o alto) con base en la infiltración al sistema nervioso central (ISNC) e hiperleucocitosis (leucocitos $>50,000$ en la biometría hemática) al diagnóstico, edad, leucemia de células T, falla al tratamiento, CALLA negativo, leucemia bifenotípica, y estado nutricional al diagnóstico.

Con la prueba exacta de Fisher se utilizaron tablas de contingencia para determinar la relación entre variables cualitativas. Se calculó la supervivencia global a cinco años con las curvas de Kaplan-Meier de la muestra total,

y se comparó la supervivencia global entre los diferentes grupos y se utilizó la prueba log-rank para valorar diferencias significativas. El nivel de significación se estableció en <0.05 . El programa utilizado para el análisis estadístico fue el SPSS v20.0.

RESULTADOS

Sólo se incluyeron los pacientes con evaluación nutricional completa al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el periodo del estudio. Se estudiaron los datos de 153 pacientes de noviembre de 2000 a agosto de 2012, de los que 79 (51.6%) fueron masculinos y 74 (48.4%) femeninos. La mediana de edad al diagnóstico fue de 5 (2-16) años y la mediana de seguimiento de 57 (1.51-148.9) meses. Se clasificaron 87 (56.9%) pacientes con riesgo habitual y 66 (43.1%) con riesgo alto. En el Cuadro 1 se muestra la distribución de los pacientes según el riesgo asignado.

Los resultados de la evaluación nutricional inicial fueron: 12 (7.8%) pacientes con bajo peso, 93 (60.8%) con peso normal, 22 (14.4%) con sobrepeso y 26 (17%) con obesidad. La mediana del IMC fue de 16.6 (12.8-28.9) y la media del percentil de 58.9 (± 31.5).

En el análisis multivariado los factores que alcanzaron significación estadística para un pronóstico desfavorable fueron: riesgo alto al momento del diagnóstico ($p=0.030$ [CR 2.29]), bajo IMC en la evaluación inicial ($p=0.05$ [CR 2.37]) y la recaída ($p=0.0001$ [CR 4.170]). En el análisis univariado sólo el riesgo alto al momento del diagnóstico y la recaída permanecieron como factores de mal pronóstico ($p=0.011$ [CR 2.27] y $p=0.0001$ [CR 2.11], respectivamente). El resto de los resultados del análisis uni y multivariado se muestran en el Cuadro 2.

El porcentaje de recaída en los pacientes con bajo peso fue de 36.6% mientras que en los de peso normal fue de 34.4% (RM 1.23 [$p=0.50$]). El porcentaje de recaída de los pacientes con sobrepeso y obesidad fue de 48.1 vs 38.9% en los pacientes con peso normal (RM 1.50 [$p=0.283$]).

La supervivencia global a cinco años fue de 79% para la población evaluada. La supervivencia global para los pacientes con bajo peso al momento del diagnóstico fue de 53.8% (EE 12.13) vs 76.8% (EE 5.20) en los pacientes clasificados en peso normal ($p=0.127$). La supervivencia global para el grupo de los niños con sobrepeso y obesidad fue de 80.4 vs 67.4% en los pacientes con peso adecuado ($p=0.685$). Las curvas de Kaplan-Meier mostraron dife-

Cuadro 1. Análisis uni y multivariado de factores pronósticos en 153 niños con leucemia linfoblástica aguda tratados en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González de Monterrey

<i>Variable</i>	<i>Análisis univariado *CR*IC (95%)</i>	<i>p</i>	<i>Análisis multivariado *CR*IC (95%)</i>	<i>p</i>
Sexo				
Femenino	1ref.		1ref.	
Masculino	1.629 (0.854-3.108)	0.138	1.392 (0.714-2.713)	0.331
Edad (años)				
2 - 9	1ref.		1ref.	
≤ 1 y ≥ 10	1.525 (0.720-3.228)	0.270	0.893 (0.365-2.181)	0.803
Estado nutricional				
Bajo peso	1.815 (0.834-3.953)	0.133	2.376 (0.998-5.657)	0.050
Peso normal	1ref.		1ref.	
Sobrepeso y obesidad	0.866 (0.431-1.740)	0.686	0.788 (0.360-1.723)	0.550
Riesgo				
Habitual	1ref.		1ref.	
Alto	2.273 (1.205-4.288)	0.011	2.290 (1.086-4.827)	0.030
Recaída				
No	1ref.		1ref.	
Si	4.474 (2.176-9.200)	<0.0001	4.174 (1.987-8.766)	<0.0001

*CR: Coeficiente de riesgo

*IC: Intervalo de confianza

rencias significativas en la supervivencia global entre los pacientes con recaída vs no recaída (supervivencia global 50.6% [EE 7.29] y supervivencia global 86.3% [EE 4.94], respectivamente) ($p = 0.0001$), y entre los pacientes con riesgo alto vs riesgo habitual (supervivencia global 60.5% [EE 8.53] y supervivencia global 78.8% [EE 5.55])($p = 0.009$). Las Figuras 1, 2 y 3 muestran las respectivas curvas de Kaplan-Meier para los grupos mencionados.

DISCUSIÓN

En los pacientes con leucemia linfoblástica aguda es importante referirse al tema de la nutrición desde el inicio del tratamiento, con cambios individualizados en la dieta para lograr mejor tolerancia al tratamiento y reducir al máximo los efectos adversos que se reflejen en mejor supervivencia.¹¹ Un estudio previo realizado en nuestro centro mostró que a pesar de que la mayoría de los pacientes se encuentran en un estado nutricional adecuado, hay

una cantidad importante de pacientes con malnutrición.¹² La importancia de valorar oportunamente los factores pronósticos de una enfermedad como la leucemia linfoblástica aguda de la infancia es indudable, debido a que el cambio de régimen de tratamiento de riesgo habitual a alto influye decisivamente en el pronóstico.

En este reporte se evaluó si el estado nutricional de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda al momento del diagnóstico puede ser un factor desfavorable, ya sea por si solo o en conjunto con otros factores de riesgo, como la edad, género, infiltración al sistema nervioso central, hiperleucocitosis, leucemia de células T, antígeno CALLA negativo, o leucemia bifenotípica.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en nuestro grupo de pacientes fue similar a la reportada en la población del norte del país en la ENSANUT más reciente (14.4% sobrepeso y 17% obesidad vs 19.8 y 14.6%, respectivamente). El bajo peso no se evalúa en mayores de cinco años en la ENSANUT 2012.¹⁰

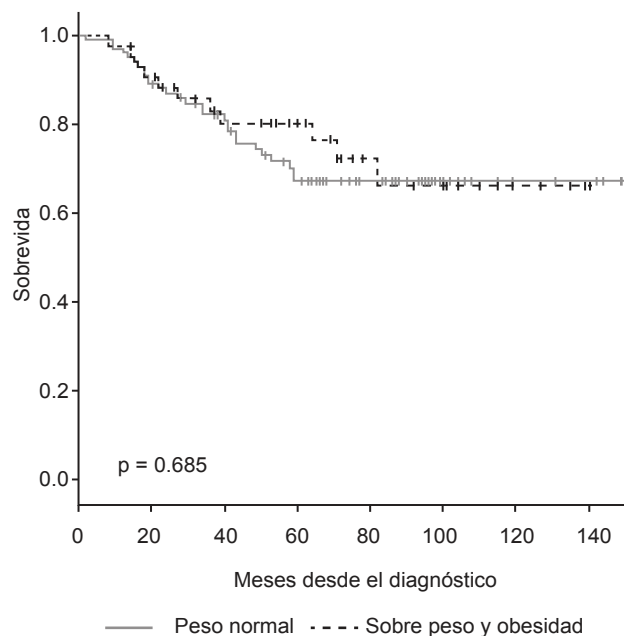


Figura 1. Comparación por medio de la prueba de Log Rank de la supervivencia global entre niños con sobrepeso y obesidad y con peso normal tratados en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González de Monterrey.

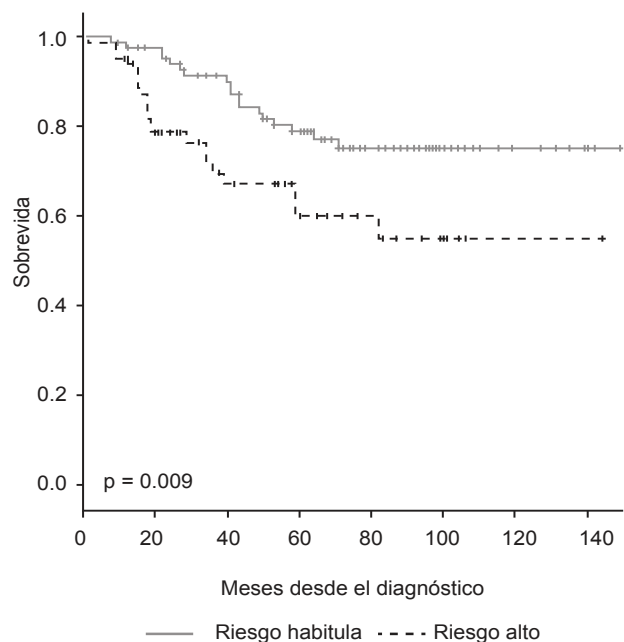


Figura 2. Comparación por medio de la prueba de Log Rank de la supervivencia global entre pacientes con leucemia linfoblástica aguda de la infancia de riesgo habitual y alto riesgo que acuden al servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González de Monterrey.

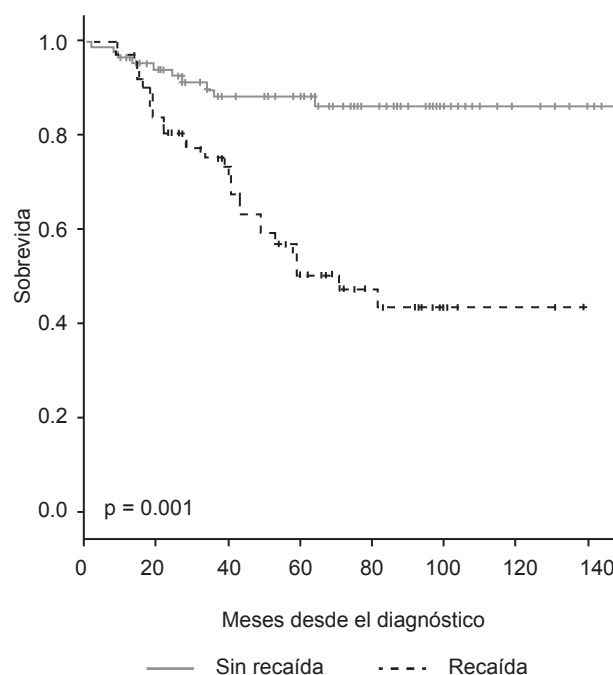


Figura 3. Comparación por medio de la prueba de Log Rank de la supervivencia global entre pacientes con leucemia linfoblástica aguda con y sin recaída tratados en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González de Monterrey.

En un estudio realizado en el 2009 en Asia se encontró mayor prevalencia de bajo peso en los niños al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (53.3%).⁶ En nuestro grupo la prevalencia de bajo peso fue considerablemente menor (7.8%); sin embargo, contrasta de manera importante con la prevalencia de bajo peso reportada en la ENSANUT 2012 (2.8% para niños menores de 5 años);¹⁰ esto pudiera explicarse por la repercusión nutricional aguda de la enfermedad en los niños, debido a factores como la hiporexia, fiebre y mal estado general semanas antes del diagnóstico.

Los pacientes desnutridos tienen mayor riesgo de infecciones al momento del diagnóstico y durante el tratamiento, además de requerir más tiempo para lograr la remisión, mayor estancia hospitalaria, mayor rechazo al tratamiento y disminución en la supervivencia.^{6, 13} Un estudio publicado en México, en 1989, que evaluó el riesgo de recaídas y el efecto en la supervivencia global entre los pacientes desnutridos y con nutrición adecuada demostró que los pacientes desnutridos tuvieron mayor riesgo de recaída (75% vs 18% [$p < 0.0005$]) y menor supervivencia

a 5 años (83% vs 26% [$p < 0.001$]).¹⁴ Una revisión más reciente del mismo grupo de investigadores reveló resultados similares (supervivencia global bajo peso 26 vs 59% en peso adecuado [$p < 0.001$]).¹⁵ En nuestro grupo encontramos una tendencia similar en la supervivencia global, pero no fue estadísticamente significativa en el análisis univariado (53.8% en bajo peso [EE 12.13] vs 76.8% [EE 5.20] en peso normal [$p = 0.127$]). Sin embargo, en el análisis multivariado sí se encontraron diferencias significativas (CR 2.376 [0.998-5.657] [$p = 0.050$]). En cuanto a la recaída, no se encontraron diferencias significativas entre estos grupos de pacientes (36.6% en niños de bajo peso vs 34.4% en aquellos con peso normal [RM 1.23] [$p = 0.50$]). Esto quizá se debe al tamaño insuficiente de la muestra de los pacientes con bajo peso ($n=12$).

La obesidad en niños con leucemia linfoblástica aguda se ha descrito como un factor de mal pronóstico y de mayor riesgo de recaída.^{16,17} Al analizar nuestros pacientes encontramos que en el grupo de sobrepeso y obesidad ($n=48$) no existió diferencia estadística en la supervivencia global a 5 años cuando se comparó con los pacientes con peso normal (sobrepeso y obesidad 80.4% [EE 10.42] vs. 76.8% [EE 5.20] en los de peso normal [$p = 0.685$]), incluso en el grupo con obesidad no existió diferencia significativa en la supervivencia global (84.4% [EE 10.43] vs. 76.8% [EE 5.20] en peso adecuado [$p = 0.317$]). Al analizar el riesgo de recaída tampoco se encontraron diferencias significativas (sobrepeso y obesidad 48.1% vs. 38.9% en los pacientes con peso normal (RM 1.50 [$p = 0.283$]) a diferencia de lo reportado en los estudios mencionados. Un estudio en nuestro centro publicado recientemente mostró que la obesidad es un factor protector en los pacientes que reciben un trasplante de precursores hematopoyéticos, quizá debido a que al tener mayor reserva metabólica estos pacientes tienen mayor resistencia al efecto catabólico de la quimioterapia.¹⁸ Esta pudiera ser una de las razones por las que nuestros pacientes con leucemia linfoblástica aguda y obesidad y sobrepeso tuvieron tendencia a mayor supervivencia global.

En nuestro grupo la recaída y el riesgo alto al momento del diagnóstico fueron factores de mal pronóstico en el análisis multivariado; se espera que los pacientes clasificados con alto riesgo tengan mayor riesgo de muerte,¹⁹ y los pacientes con recaída muestran una enfermedad con mayor resistencia al tratamiento. En nuestro centro no se realizaba citogenética de rutina a todos los pacientes, por lo

que quizá algunos pudieron clasificarse de riesgo habitual, sin serlo, al no contar con todos los datos necesarios para ser asignados al grupo de riesgo alto.

En el análisis multivariado, además de la recaída y el riesgo alto como factores de mal pronóstico, se agregó el bajo peso. Esto fue similar a lo encontrado en otros estudios que señalan el bajo peso al diagnóstico como un factor de mal pronóstico, por asociarse con mayor susceptibilidad a infecciones, que son una de las principales causas de muerte en leucemia linfoblástica aguda.²⁰

En conclusión, es importante evaluar el estado nutricional al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda debido a que la desnutrición es un factor significativo de mal pronóstico. Es necesario resaltar que el sobrepeso y la obesidad no sólo no fueron factores de mal pronóstico sino que se encontró una tendencia a mayor supervivencia global en este grupo, aunque este hallazgo no fue estadísticamente significativo.

REFERENCIAS

1. Bethesda, MD. SEER Cancer Statistic Review, 1973-1999. National Cancer Institute 2000;467.
2. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75:2186.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71.
4. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005
5. Mauer AM, Burgess JB, Donaldson SS, Rickard KA, Stallings VA, Van Eys J, et al. Special nutritional needs of children with malignancies: a review. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:315-324
6. Hafiz MG, Mannan MA. Mymensingh Nutritional status at initial presentation in childhood acute lymphoblastic leukemia and its effect on induction of remission. *Med J*. 2008 Jul;17(2 Suppl):S46-51.
7. Dávila-Rodríguez MI, Novelo-Huerta HI, Márquez-Solís R, Cortés-Gutiérrez E, Pérez-Cortés P, Cerda-Flores RM. Nutritional indicators in children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48:639-44.
8. UNICEF. The State of the World's Children 1998. Oxford: Oxford University Press, 1998.
9. Popkin B. An overview on the nutrition transition and its health implications: The Bellagio meeting. *Public Health Nutr* 2002; 5(1A): 93-103.
10. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 Resultados Nacionales, Primera Edición.
11. Gómez-Almaguer D, Montemayor J, González-Llano O, Ruiz-Argüelles GJ, Betz NL, Marfil-Rivera LJ. Leukemia and nutri-

- tion. IV. Improvement in the nutritional status of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia is associated with better tolerance to continuation chemotherapy. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995;2:53-56.
12. Jaime-Pérez JC, González-Llano O, Herrera-Garza JL, Gutiérrez-Aguirre H, Vázquez-Garza E, Gómez-Almaguer D. Assessment of nutritional status in children with acute lymphoblastic leukemia in Northern México: A 5-year experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2 Suppl):506-8; discussion 517. Review
13. Antillon F, de Maselli T, Garcia T, Rossi E, Sala A. Nutritional status of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia in the Central American Pediatric Hematology Oncology Association (AHOPCA): preliminary data from Guatemala. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2 Suppl):502-5; discussion 517. Review.
14. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A. Leukaemia and nutrition. I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 1989;13:899-906.
15. Lobato-Mendizábal E, López-Martínez B, Ruiz-Argüelles GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Invest Clin* 2003;55:31-5. Review.
16. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, Henry DW, Gaynon PS, Fu C, *et al.* Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:2063-2069.
17. Ethier MC, Alexander S, Ablá O, Green G, Lam R, Sung L. Association between obesity at diagnosis and weight change during induction and survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012 Sep;53:1677-1681.
18. Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gutiérrez-Gurrola B, Brito-Ramírez AS, Gutiérrez-Aguirre H, y col. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23422842> Obesity is associated with higher overall survival in patients undergoing an outpatient reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplant. *Blood Cells Mol Dis* 2013;51:61-65.
19. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, *et al.* Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG).. *Blood* 2007;109:926-935.
20. Asim M, Zaidi A, Ghafoor T, Qureshi Y. Death analysis of childhood acute lymphoblastic leukaemia; experience at Shaikat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Centre, Pakistan.. *J Pak Med Assoc* 2011;61:666-670.

Panorámica de la púrpura trombocitopénica inmunológica en el Noreste de México. Experiencia en un Centro de Referencia

José C Jaime-Pérez, Olga N López-Razo, Luis J Marfil-Rivera, José L Herrera-Garza, Óscar González-Llano, David Gómez-Almaguer

RESUMEN

Antecedentes: la púrpura trombocitopénica inmunológica es un trastorno caracterizado por la formación de autoanticuerpos contra antígenos del sistema de antígenos plaquetarios humanos que sequestra y destruye a las plaquetas. En el Noreste de México existe poca información acerca de las características de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica.

Material y métodos: estudio observacional, analítico, retrospectivo y prospectivo de revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunológica atendidos en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en los últimos cinco años. Se documentó la forma de presentación, diagnóstico, tratamiento y evolución para dos grupos, menores de 16 años y mayores de 16 años. Por el método de Kaplan-Meier se determinó la supervivencia libre de recaída y se estimaron los factores de riesgo para recaída mediante el análisis univariado de Cox.

Resultados: 35 pacientes eran menores de 16 años de edad, 19 (54.3%) varones y 16 (45.7%) mujeres y 37 mayores de 16 años: 11 (29.7%) varones y 26 (70.3%) mujeres. El 42.9% de los menores de 16 años tuvieron antecedente de cuadro infeccioso. La supervivencia libre de recaída a 1 año para los menores de 16 años vs los mayores de esta edad fue de 74.6 y 51.2%, $p=0.656$. El 45.5% de los adultos no acudió al seguimiento clínico. Recayeron 22.9% de los pacientes menores de 16 años ($n=8$) y 37.8% de los adultos ($n=14$); la cuenta de plaquetas a la recaída fue de $15.10 \times 10^9/L$ (DE 8.10) para los menores de 16 años y de $15.46 \times 10^9/L$ (DE 14.13) para los adultos. No ocurrieron fallecimientos.

Conclusión: la púrpura trombocitopénica inmunológica en pacientes del Noreste de México tiene algunas características clínicas diferentes a las reportadas en la bibliografía.

Palabras clave: púrpura trombocitopénica inmunológica, zona noreste de México, Centro de Referencia.

ABSTRACT

Background and Objective: Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) is a disorder characterized by the production of anti-platelet antibodies leading to platelet destruction. There is a lack of information regarding the characteristics of ITP patients in northeast Mexico.

Material and Methods: All patients diagnosed with ITP at the "Dr. José Eleuterio González" University Hospital during a 5-year period were included. The clinical presentation, treatment and outcome for children and adults, as well as Relapse Free Survival (RFS) were determined. Hazard Ratio (HR) for relapse was estimated by univariate Cox analysis.

Results: 72 patients were included, 35 were <16 years, 53.4% belonged to the male gender and 45.7% were females. Thirty-seven patients were ≥16 years, 29.7% males and 70.3% females. 43% of the children had a recent history of infectious disease. The one-year Relapse Free Survival (RFS) for children and adults was 74.6% and 51.2%, respectively $P=0.656$. 45.5 of adults did not comply with follow-up visits. 22.9% of those <16 years ($n=8$) and 37.8% of adults ($n=14$) relapsed; the platelet count at relapse was $15.10 \times 10^9/L$ (SD 8.10) on patients <16 years of age and $15.46 \times 10^9/L$ (SD 14.13) in adults. No deaths occurred.

Conclusion: Although the clinical presentation, diagnosis, treatment and outcome of the ITP in children and adults during the period of the study was similar to published data some interesting differences in the clinical course were documented.

Key words: Immune Thrombocytopenic Purpura, Northwestern Mexico, Reference Centre.

Servicio de Hematología del Hospital Universitario José Eleuterio González, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Correspondencia: Dr. José Carlos Jaime-Pérez
Servicio de Hematología
Edificio Dr. Rodrigo Barragán, 2° piso
Hospital Universitario Dr. José E. González
Avenida Madero y Gonzalitos s/n
64460 Monterrey, Nuevo León, México
Teléfono: (81) 1257-2905 y 06,
carjaime@hotmail.com

Recibido: julio 2013
Aceptado: agosto 2013

Este artículo debe citarse como: Jaime-Pérez JC, López-Razo ON, Marfil-Rivera LJ, Herrera-Garza JL, González-Llano O, Gómez-Almaguer D. Panorámica de la púrpura trombocitopénica inmunológica en el Noreste de México. Experiencia en un Centro de Referencia. Rev Hematol Mex 2013;14:131-137.

www.nietoeditores.com.mx

La púrpura trombocitopénica inmunológica es un trastorno caracterizado por la destrucción acelerada de las plaquetas por medio de un mecanismo mediado por autoanticuerpos, aloanticuerpos o anticuerpos dependientes de medicamentos;^{1,2,3,4} se reportan de 2 a 6 casos por cada 10,000 personas por año.^{5,6} En la púrpura trombocitopénica inmunológica se forman autoanticuerpos dirigidos contra antígenos del sistema de antígenos plaquetarios humanos que se encuentran en la superficie de las plaquetas y de los megacariocitos.¹

La púrpura trombocitopénica inmunológica se clasifica, según su duración, de reciente diagnóstico, diagnosticada en los últimos tres meses, persistente, la que ha durado de 3 a 12 meses y crónica, la que ha permanecido durante más de 12 meses.⁷ La variabilidad en la historia natural y respuesta a diferentes tratamientos sugiere que hay múltiples factores que influyen en la formación de autoanticuerpos plaquetarios,^{1,2} existen diversos mecanismos en los que intervienen las células B y T.^{1,3}

Los autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios son la característica diagnóstica de la púrpura trombocitopénica inmunológica, que puede reconocer como antígeno a las glicoproteínas; la opsonización mediada por el anticuerpo acelera la fagocitosis o lisis de las plaquetas o puede alterar su función. Estos autoanticuerpos se detectan en 60% de los pacientes. Existen otros mecanismos no relacionados con las células B.^{3,4}

Los linfocitos T también participan en la producción de anticuerpos y la trombocitopenia resultante por citotoxicidad. Hay una producción desequilibrada de citocinas que es compatible con la activación de los linfocitos T CD4+ T0/T1, con aumento de la IL-2, interferón gamma, TNF- α , reducción de IL-10 y una respuesta disminuida de los linfocitos T CD4+ T2.¹ La lisis de las plaquetas inducida por las células T CD8+ puede también influir en la patogenia de la púrpura trombocitopénica inmunológica.^{3,4}

Ésta se divide en dos cuadros clínicos con diferencias notables en el grupo de edad, presentación clínica y patogénesis. La púrpura trombocitopénica inmunológica aguda o postinfecciosa de la infancia y la púrpura trombocitopénica inmunológica crónica es la del adulto.¹⁻⁴ La púrpura trombocitopénica inmunológica aguda se observa en niños previamente sanos. Se caracteriza por el inicio súbito de un cuadro purpúrico con el antecedente de una infección casi siempre viral en las semanas previas en la mayoría de los casos, su curso clínico es favorable con recuperación

espontánea en 80% de los casos en 6 a 12 meses. En la etiología de la púrpura trombocitopénica inmunológica influye la participación de complejos inmunes formados durante el cuadro infeccioso que se fijan a los receptores Fc de las plaquetas, con lo que se promueve su destrucción por fagocitosis en el bazo. Otro mecanismo posible es el agente infeccioso que altera la estructura plaquetaria y origina la producción de anticuerpos antiplaquetarios. Alternativamente, el anticuerpo dirigido contra el agente infeccioso da origen a una reacción cruzada con un antígeno que se encuentra en la superficie plaquetaria.^{3,8} También existen casos relacionados con la inmunización pasiva con la vacuna triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis) y las vacunas contra neumococo, *Haemophilus influenzae*, hepatitis B y el virus de la varicela-zoster.⁸

Los tratamientos farmacológicos más indicados a pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica incluyen: esteroides, IgG IV, IgG anti-D y danazol.^{1,2,3,9} Los tratamientos de segunda línea incluyen: esplenectomía, anticuerpos monoclonales e inmunosupresores.¹⁰ Los estudios recientes demuestran resultados prometedores con la combinación de rituximab (anticuerpo quimérico contra los linfocitos B CD20+) y dexametasona como terapia de primera línea.¹¹

En México se han reportado la forma de presentación, evolución clínica y la respuesta a distintos esquemas de tratamiento;¹⁰⁻¹⁴ sin embargo, consideramos necesario efectuar un estudio que incluya todo lo anterior en nuestra región.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, retrospectivo y prospectivo de revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunológica efectuado del 1 de julio de 2008 al 31 de junio de 2013. También se incluyó la base electrónica de datos del servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Se documentaron: edad, antecedentes relacionados con la evolución de la enfermedad, tratamiento y su respuesta. Los criterios diagnósticos de púrpura trombocitopénica inmunológica se basaron en las recomendaciones de la American Society of Hematology, e incluyeron: historia clínica compatible con púrpura trombocitopénica inmunológica, exploración física normal,

salvo signos de trombocitopenia, ausencia de adenopatías o esplenomegalia, biometría hemática completa que demuestra trombocitopenia aislada ($\leq 100,000/\text{mm}^3$), sin anemia salvo que exista hemorragia o hemólisis inmune y ausencia de pruebas clínicas o de laboratorio de otras causas de trombocitopenia.^{1,3}

En el programa SPSS, versión 20.0, se integró la base de datos. Se obtuvieron los datos correspondientes a la estadística descriptiva y se realizó un análisis comparativo entre los grupos de edad menores y mayores de 16 años. Se documentó la respuesta al tratamiento y la evolución clínica siguiendo los criterios definidos por el IWG,⁷ respuesta inicial al tratamiento, cuenta plaquetaria mayor de $30 \times 10^9/\text{L}$ posterior al inicio del tratamiento, respuesta parcial al mismo, cuenta plaquetaria mayor de $30 \times 10^9/\text{L}$ y respuesta completa al tratamiento con cuenta plaquetaria mayor de $100 \times 10^9/\text{L}$; la recaída se definió por una cuenta menor de $30 \times 10^9/\text{L}$ después de una respuesta parcial o completa al tratamiento; con el método de Kaplan-Meier se elaboró la curva de supervivencia libre de recaída. La influencia de los factores en la evolución de la enfermedad se efectuó por la regresión univariada del método de Cox; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Se revisaron los datos de los expedientes clínicos y electrónicos de 72 pacientes con límites de edad de 0 y 91 años. Los datos se dividieron en dos grupos según la edad y se estableció como corte los 16 años. El grupo de menores de 16 años se integró con 35 pacientes (48.6%), 19 del sexo masculino (54.3%) y 16 del femenino (45.7%), con una mediana de edad de 1 año y límites de 0 y 15 años. El grupo de ≥ 16 años consistió de 37 pacientes (51.4%), 11 del sexo masculino (29.7%) y 26 del sexo femenino (70.3%) con una mediana de edad de 41 años y límites de 16 y 91 años. Los aspectos demográficos, junto con las cifras plaquetarias al diagnóstico, se muestran en el Cuadro 1.

La forma de presentación de la púrpura trombocitopénica inmunológica y los antecedentes de importancia se muestran en el Cuadro 2.

Al analizar los parámetros de la biometría hemática se encontró que, además de la cifra disminuida de plaquetas, 51.4% ($n=18$) de los menores de 16 años tuvo cifras de

Cuadro 1. Aspectos demográficos y cuenta plaquetaria al diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunológica en un hospital universitario del Noreste de México

Pacientes <16 años	n= 35	n=	%
Edad	1 (0-15)		
Sexo		Femenino	16 45.7
		Masculino	19 54.3
Cuenta plaquetaria al diagnóstico	7.39 x 10 ⁹ /L DE 7.54 (0.26- 42.20)		
		< 5 X 10 ⁹ /L	16 45.7
		5- 20 X 10 ⁹ /L	17 48.6
		20- 50 10 ⁹ /L	2 5.7
		N	%
Pacientes ≥ 16 años	n= 37		
Edad	41 (16-91)		
Sexo		Femenino	26 70.3
		Masculino	11 29.7
Cuenta plaquetaria al diagnóstico	14.75 x 10 ⁹ /L DE 18.57 (0.21- 77.00)		
		< 5 X 10 ⁹ /L	13 35.1
		5- 20 X 10 ⁹ /L	15 40.5
		20- 50 10 ⁹ /L	6 16.2
		> 50 X 10 ⁹ /L	3 8.1

hemoglobina y hematócrito inferiores a las normales para la edad. En el grupo ≥ 16 años 61.1% ($n=22$) tuvo cifras de hemoglobina y hematócrito inferiores a las normales. Se realizó aspirado de médula ósea en 30 pacientes (41.7%), 9 menores de 16 años (25.7%) y 21 adultos (56.8%); en 83.3% se reportó aumento de megacariocitos, en los restantes el análisis morfológico fue normal.

Los tratamientos utilizados como primera línea y su respuesta se muestran en la Cuadro 3. Recibieron transfusión de hemocomponentes en algún momento de su enfermedad 27 pacientes (37.5 %).

Del grupo de pacientes menores de 16 años, 28 de 35 acudieron al seguimiento (80.0%), con una mediana de seis meses (2-17 meses) y 26 de 37 adultos (70.3%), con una mediana de 12 meses (2-96 meses).

Recayeron 22.9% de los pacientes menores de 16 años ($n=8$), y 37.8% de los pacientes de edad ≥ 16 años ($n=14$). La media de las cifras de plaquetas a la recaída fue de 15.10 (DE 8.10) para el grupo de menores de 16 años y de 15.46 (DE 14.13) para los de 16 años y mayores. La supervivencia libre de recaída a los 12 meses fue de 74.6% para los pacientes menores de 16 años en comparación con 51.2% para los ≥ 16 años ($p = 0.656$), Figura 1. La recaída

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas y antecedentes de importancia en 72 pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en el Hospital Universitario Dr. José E. González divididos por grupo de edad, menores de 16 años (n=35) y más o menos mayores de 16 años (n=37).

Variables	<16 años n (%)	≥ 16 años n (%)
Manifestaciones clínicas		
Petequias	30 (85.7)	24 (64.9)
Equimosis	22 (62.9)	22 (59.5)
Gingivorragia	6 (17.1)	16 (43.2)
Epistaxis	10 (28.6)	11 (29.7)
Hemorragia intracraneal	2 (5.7)	1 (2.7)
Antecedentes importantes		
Gastroenteritis	1 (2.9)	1 (2.7)
Infección de vías respiratorias superiores (IVRS)	11 (31.4)	4 (11.4)
Gastritis erosiva asociada a infección por <i>Helicobacter Pylori</i>		2 (5.4)
Infección por virus de la varicela zoster (VVZ)	2 (5.9)	
Infección en vía urinaria (IVU)	1 (2.9)	1 (2.7)
Lupus eritematoso sistémico (LES)	4 (11.4)	5 (13.5)
Síndrome antifosfolípido		2 (5.4)
Vacuna contra <i>H. influenzae</i> y VVZ	4 (11.4)	1 (2.7)

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunológica

Tratamiento	n=	%RI	TRI (días)	%respuesta completa al tratamiento	Respuesta completa al tratamiento (días)	%RP	TRP (días)	%NR	%ND
<16 años									
Esteroides	10	70%	1	60%	7	10%	3	20%	10%
Gammaglobulina y esteroide	22	83.3%	2	66.7%	7	16.7%	2.5	12.5%	4.2%
Anticuerpos monoclonales y esteroide	1	100%	2	100%	3	-	-	-	-
≥16 años									
Tratamiento	n=	%RI	TRI (días)	%respuesta completa al tratamiento	Trespuesta completa al tratamiento (días)	%RP	TRP (días)	%NR	%ND
Esteroides	11	45.5%	1	27.3%	7	18.2%	1.5	9.1%	45.5%
Gammaglobulina y esteroide	1	100%	1	100%	1	-	-	-	-
Esteroides y danazol	8	62.5%	2	25%	31.5	37.5%	2	12.5%	25%
Anticuerpos monoclonales y esteroide	10	90%	3	80%	15	10%	3.5	10%	-
Esplenectomía	2	50%	1	-	-	50%	1	-	50%
Miméticos de la trombopoyetina	2	100%	2	100%	18.5	-	-	-	-

RI: Respuesta inicial > 30 x 10⁹/L

TRI: Mediana de tiempo en alcanzar respuesta inicial

RC: Respuesta completa > 100 x 10⁹/L

TRC: Mediana de tiempo en alcanzar respuesta completa

RP: Respuesta parcial > 50 x 10⁹/L

TRI: Mediana de tiempo en alcanzar respuesta parcial

NR: No se alcanzó ningún tipo de respuesta

ND: Pacientes en los que no se obtuvo dato por falta de seguimiento

fue en los pacientes menores de 16 años a una mediana de 2.96 meses (IC 95%: 1.59-4.32) y en los adultos a una mediana de 5.16 meses (IC 95%: 2.99-7.37). Se analizó

la repercusión de la edad, sexo y antecedentes de recaída mediante el método de Cox (Cuadro 4). La supervivencia global fue de 100%.

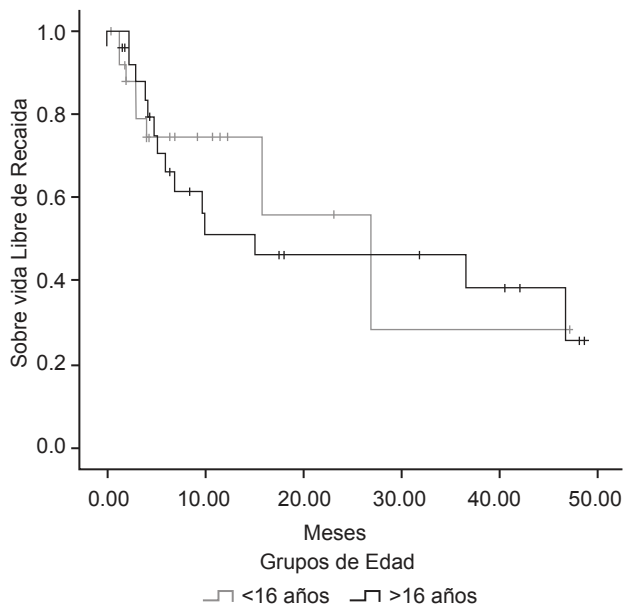


Figura 1. Supervivencia libre de recaída (SLR) a un año en pacientes menores de 16 años, (n=35) y ≥ 16 años, (n=37) con púrpura trombocitopénica inmunológica en un hospital universitario en la zona Noreste de México, 74.6% vs 51.2% $p=0.656$.

DISCUSIÓN

La púrpura trombocitopénica inmunológica tiene cuadros muy diferentes en niños y adultos en su forma de presentación, tratamiento y evolución.

La relación hombre:mujer para el grupo de pacientes menores de 16 años fue de 1.2:1, mientras que en los pacientes adultos esta relación cambió a 1: 2.4, lo que es consistente con lo reportado en otros estudios.¹⁵ La principal forma de presentación en ambos grupos fue la de petequias y equimosis; sin embargo, la gingivorragia fue tres veces más frecuente en los pacientes adultos. La forma de presentación en menores de 16 años fue muy parecida a lo reportado en otros estudios realizados en México.¹³ Un dato relevante en nuestros pacientes fueron los tres casos de hemorragia intracraneal (4.17%), 2 en niños y uno en adultos. En la bibliografía esta complicación casi siempre se reporta en menos de 1% de los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica.^{2,6,15}

Los antecedentes de enfermedad infecciosa previa a la aparición del cuadro de púrpura trombocitopénica inmunológica fueron relevantes en los niños (42.9%), similar

Cuadro 4. Análisis univariado de Cox para supervivencia libre de recaída en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica en un hospital universitario en la zona Noreste de México

Variable	HR	IC 95%	P=
Edad			
<16 años	1 ref.		
≥ 16 años	1.223	0.504- 2.964	0.656
Sexo			
Masculino	1 ref.		
Femenino	0.627	0.120- 3.268	0.579
Antecedente de enfermedad infecciosa			
No	1 ref.		
Si	0.290	0.057- 1.481	0.137
Antecedente de enfermedad autoinmune			
No	1 ref.		
Si	7.645	1.263- 46.257	0.027
≥ 16 años			
Sexo			
Masculino	1 ref.		
Femenino	0.967	0.295- 3.151	0.951
Antecedente de enfermedad infecciosa			
No	1 ref.		
Si	0.496	0.104- 2.104	0.323
Antecedente de enfermedad autoinmune			
No	1 ref.		
Si	0.667	0.183- 2.426	0.539

HR: cociente de riesgo (Hazard Ratio)

IC 95%: intervalo de confianza de 95%

a lo descrito en otro estudio efectuado en México, en el Hospital Infantil de Sonora, donde los antecedentes de enfermedades infecciosas fueron de 54%;¹³ sin embargo, notablemente inferior a 83% que refiere la bibliografía.¹ Es probable que esto se deba a falta de registro en el expediente clínico u omisión en el interrogatorio dirigido en los antecedentes. La coexistencia con una enfermedad autoinmune en este grupo de edad constituyó un factor significativo para la recaída de la púrpura trombocitopénica inmunológica con cociente de riesgo de 7.64 ($p=0.027$). La inmunización pasiva con vacunas VVZ y *H influenzae* estuvo relacionada con la aparición de la enfermedad en cinco de nuestros pacientes, esta asociación se ha reportado en otros estudios.⁸

Los antecedentes de enfermedad infecciosa o autoinmune no fueron estadísticamente significativos para la evolución a la cronicidad o hacia a la recaída en los pacientes adultos, a pesar de que el antecedente infeccioso más frecuente fue la IVRS. Es importante destacar que dos de nuestros pacientes tenían antecedente de infección por *H pylori*. La relación entre la infección por esta bacteria y la púrpura trombocitopénica inmunológica y la desaparición del cuadro clínico tras su erradicación se ha descrito en varios reportes.^{17,18}

La ASH incluye, como criterio diagnóstico para a púrpura trombocitopénica inmunológica, que no existan datos de anemia, excepto cuando hay un sangrado significativo.¹ Sin embargo, 50% de nuestros pacientes menores de 16 años y casi 60% de los adultos tuvieron concentraciones disminuidas de hemoglobina y hematócrito, valores notablemente superiores al porcentaje de pacientes que tuvieron púrpura húmeda.

El aspirado de médula ósea no está indicado en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica, salvo que haya datos en la historia clínica, examen físico, biometría hemática o frotis de sangre periférica que sugieran otra afección.^{1,7} A 30 pacientes (41.7%) de nuestro grupo se les realizó AMO, en 60% de los casos la indicación fue bicitopenia (anemia y trombocitopenia) al diagnóstico. El único hallazgo relevante fue: aumento en el número de megacariocitos en 80% de los aspirados, como era de esperarse.

En nuestro grupo de pacientes se utilizaron distintos esquemas de tratamiento de primera línea. La inmunoglobulina IV, junto con la administración de esteroides, fue el más utilizado en los pacientes menores de 16 años,

tal como está reportado en otros centros,^{6,13} con una tasa de respuesta completa de casi 67%; 3 pacientes (12.5%) tuvieron fiebre y neutropenia como efectos adversos de esta forma de tratamiento. El esquema de primera línea más utilizado en pacientes adultos (11 pacientes, 29%) fue con esteroides, con una tasa de respuesta completa de 27%. Esto quizá se debió a la opción ambulatoria y a que no acuden a su seguimiento, porque en 45.5% no se tuvieron datos de la respuesta. Nuestro centro atiende principalmente a pacientes de condición socioeconómica baja, carentes de cobertura de servicios médicos y bajo nivel de escolaridad.

En los últimos años se iniciaron en nuestro hospital dos protocolos de terapia de primera línea para pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica, 10 pacientes se incluyeron al protocolo de dosis bajas de anticuerpos monoclonales combinados con dosis altas de esteroides.¹¹ Dos pacientes se trataron con el protocolo de miméticos de la trombopoyetina (que está en curso), con tasas de respuesta completa al tratamiento de 81.8 y 100%, respectivamente, en un tiempo entre 2 y 3 semanas. La tasa de respuesta completa al tratamiento en pacientes tratados con el protocolo de anticuerpos monoclonales es alta comparada con la reportada en otros estudios.¹⁹ Entre los efectos adversos sólo un paciente (8.3%) tuvo hiperglucemia. Hace falta dar seguimiento a estos protocolos y conocer sus efectos a largo plazo, sobre todo en el caso de pacientes tratados con miméticos de la trombopoyetina porque son pocos los estudios que evalúan la efectividad y sus efectos adversos.²⁰

La supervivencia libre de recaída en pacientes menores de 16 años fue muy parecida a la reportada en otros hospitales de México,¹³ mientras que la recaída fue dos veces más frecuente en el grupo de mayores de 16 años y más tardía, a una media de 5.16 meses vs 2.69 meses en los niños. Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio falleció, lo que es consistente con otros reportes realizados en México¹¹ y con la bibliografía en general, donde la mortalidad por púrpura trombocitopénica inmunológica ha sido menor de 1%.^{1,2,4}

En conclusión, los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica atendidos en este centro de referencia del noreste del país tuvieron una evolución clínica similar a la reportada en otras instituciones nacionales y en la bibliografía mundial, aunque se documentaron algunos rasgos atípicos, sobre todo con respecto a los hallazgos

adicionales de la biometría hemática y la falta de seguimiento en el grupo de pacientes mayores de 16 años.

REFERENCIAS

1. Marfil Rivera LJ. Enfermedades hemorrágicas por defectos vasculares y plaquetarios. En: Hematología. La sangre y sus enfermedades. Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D (editores). México: McGraw-Hill Interamericana, 2012;165-171.
2. Jaime Pérez JC. Púrpura trombocitopénica inmunológica. En: Hematología. La sangre y sus enfermedades. Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D (editores). México: McGraw-Hill Interamericana, 2012;187-192.
3. Thienelt CD, Calverley DC. Thrombocytopenia Caused by Immunologic Platelet Destruction In: Wintrobe's Clinical Hematology. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT (editores). 12th ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2009;1292-1313.
4. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning-Prak ET. ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-6521.
5. Terrel DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JM. Determining a definite diagnosis of primary immune thrombocytopenia by medical record review. *Am J Hematol* 2012;87:843-847.
6. Kuhne T, Imbach P. Management of children and adolescents with primary immune thrombocytopenia: controversies and solutions. *Vox Sanguinis* 2013;154:55-66.
7. Rodeghiero F, Stasi R, Gensheimer T, Michael M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-2393.
8. Wilson DB. Acquired platelet defects. En: Hematology of Infancy and Childhood. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (editores). 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2003;1597-1621.
9. Ambríz-Fernández R, Martínez-Murillo C, Quintana-González S, Collazo Jaloma J, Bautista-Juárez J. Fc Receptor Blockade in Patients with Refractory Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura with Anti-D IgG. *Arch Med Res* 2002;33:536-540.
10. García Chávez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, García-Ruiz Esparza M, Vela-Ojeda J. The Mexican Hematology Study Group. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol* 2007;86:871-877.
11. Gómez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Herrera-Garza JL, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood* 2010;116:4783-4785.
12. Pita-Ramírez L, Hurtado-Monroy R, Labardini-Méndez J. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica refractaria: experiencia de diez años en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin* 1992;44:501-506.
13. Covarrubias Espinoza R, Sotelo Cruz N, Hurtado Valenzuela JG. Púrpura trombocitopénica autoinmune. Informe de 108 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2004;61:119-127.
14. Gutiérrez-Espindola GR, Morales-Polanxo MR, Guerrero-Rivera S, Talavera JO, Sanchez Valle E, Gómez-Morales E, Pizzuto-Chávez J. High Doses of Dexamethasone in Adult Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Arch Med Res* 2003;34:31-34.
15. Georges JN, El-Harake MA, Raskob GE. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 1994;331:1207-1211.
16. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-2554.
17. Stasi R, Provan D. Helicobacter pylori and Chronic ITP. *Am Soc Hematol Educ Program* 2008;206-211.
18. Kuwana M, Ikeda Y. Helicobacter pylori and Immune Thrombocytopenic Purpura: Unsolved Questions and Controversies. *Int J Hematol* 2006;84:309-315.
19. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, Puglisi S, Isola M, Fanin R. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012;87:886-889.
20. Altomare I, Wasser J, Pullarkat V. Bleeding and mortality outcomes in ITP clinical trials: A review of thrombopoietin mimetics data. *Am J Hematol* 2012;87:984-987.

Enfermedad de injerto contra huésped pulmonar crónica postrasplante de células hematopoyéticas alogénicas. Aspectos diagnósticos y terapéuticos

Danitza Fernández-Lara,¹ Mónica Domínguez-Cid,² Guillermo J. Ruiz-Delgado³

RESUMEN

La enfermedad de injerto contra huésped crónica es una complicación frecuente de los pacientes que reciben trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Las complicaciones pulmonares de la enfermedad de injerto contra huésped crónica implican una morbilidad y mortalidad elevadas. Estas complicaciones pueden manifestarse de diversas maneras y sus patrones y esquemas de tratamiento son característicos. El diagnóstico y tratamiento oportunos contribuyen a la mejoría clínica de los pacientes con esta complicación.

Palabras clave: enfermedad de injerto contra huésped crónica, trasplante alogénico de células hematopoyéticas, tratamiento y diagnóstico.

ABSTRACT

Chronic graft versus host disease continues to be a major cause of both morbidity and mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clinical manifestations of pulmonary chronic graft versus host disease are characteristic, early diagnosis may improve clinical outcome. Here we discuss the current diagnosis and treatment of this deleterious complication.

Key words: Chronic graft versus host disease (GVHDc), allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), diagnosis and treatment.

La enfermedad de injerto contra huésped crónica continúa siendo una complicación grave de los supervivientes al trasplante alogénico de células hematopoyéticas, con una probabilidad a seis años de 61% en pacientes que reciben células hematopoyéticas de sangre periférica.^{1,2,3} Las complicaciones pulmonares

contribuyen a la mortalidad tardía posterior al trasplante alogénico de células hematopoyéticas. En pacientes que sobreviven más de dos años, Bathia y su grupo² encontraron un riesgo incrementado de 15.1 de mortalidad tardía debido a afección pulmonar en comparación con la población general. Las complicaciones pulmonares tardías no infecciosas pueden manifestarse como un patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria, neumonitis intersticial, neumonía criptogénica organizada (bronquiolitis obliterante con neumonía organizada), o con un patrón obstructivo, como en la bronquiolitis obliterante o síndrome de bronquiolitis obliterante o la combinación de ambas.⁴⁻⁶ Las complicaciones pulmonares tardías no infecciosas están estrechamente vinculadas con la enfermedad de injerto contra huésped crónica y desde el punto de vista fisiopatológico no se han comprendido del todo.⁴⁻¹² Sin embargo, la bronquiolitis obliterante/BOS es la única complicación pulmonar considerada actualmente diagnóstica de enfermedad de injerto contra huésped crónica,¹³ mientras que la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada también puede diagnosticarse en

¹ Neumóloga, Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz.

² Medicina crítica, Hospital Ángeles de Puebla, Puebla, México.

³ Director adjunto, Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz.

Correspondencia: Dra. Danitza Fernández Lara. Neumóloga, Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Puebla, Pue. danitzafl@gmail.com

Recibido: julio 2013

Aceptado: agosto 2013

Este artículo debe citarse como: Fernández-Lara D, Domínguez-Cid M, Ruiz-Delgado GJ. Enfermedad de injerto contra huésped pulmonar crónica postrasplante de células hematopoyéticas alogénicas. Aspectos diagnósticos y terapéuticos. Rev Hematol Mex 2013;14:138-144.

www.nietoeditores.com.mx

la forma aguda de enfermedad de injerto contra huésped, por eso se considera un síntoma común de enfermedad de injerto contra huésped. La neumonitis intersticial, como la neumonía criptogénica organizada, pueden aparecer junto con enfermedad de injerto contra huésped crónica y se catalogan como un síntoma asociado de enfermedad de injerto contra huésped crónica. La bronquiolitis obliterante/BOS es la complicación más grave que se caracteriza por su falta de respuesta al tratamiento e irreversibilidad, en consecuencia altas morbilidad y mortalidad.

Síntomas de enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar

En etapas tempranas, los pacientes pueden estar asintomáticos o tener síntomas inespecíficos, como: disnea de leve a moderada y tos seca no productiva. El diagnóstico de la enfermedad, en general, se retrasa hasta que los patrones de función respiratoria y la estructura pulmonar se modifican significativamente; es entonces cuando los pacientes tienen disnea severa, disminución en la tolerancia al ejercicio y la tos incrementa. La fiebre (que sugiere infección agregada), la disnea y la tos pueden aparecer combinadas o no manifestarse.^{11,14-21} La historia clínica y exploración física completas son imprescindibles junto con estudios de laboratorio como: tipo de donador (no relacionado vs hermano compatible), compatibilidad HLA, radiación corporal total en el acondicionamiento, antecedente de infusión de linfocitos del donador, sexo del donador y receptor, edad del paciente, seropositividad de citomegalovirus en receptor y donador, antecedentes de tabaquismo, alergias, complicaciones infecciosas crónicas, enfermedad pulmonar previa o radiación torácica pretrasplante alogénico de células hematopoyéticas, lesión pulmonar aguda posterior a trasplante alogénico de células hematopoyéticas, enfermedad de injerto contra huésped crónica en otro sitio anatómico, citometría hemática completa para buscar eosinofilia y concentraciones séricas de inmunoglobulinas (IgG e IgA).^{7,8,14,22-26}

Pruebas de función pulmonar

La espirometría, la pletismografía y la medición de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) son pruebas sencillas no invasivas para evaluar la función pulmonar posterior a trasplante alogénico de células hematopoyéticas en adultos.²⁷ Antes de que los síntomas y signos se manifiesten, muchos pacientes experimentan cambios

funcionales y estructurales respiratorios. Las alteraciones pulmonares reflejadas como descenso de la capacidad pulmonar total (TLC), capacidad vital forzada (CVF), DLCO o el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) en el día +80 del trasplante alogénico de células hematopoyéticas se han asociado con mortalidad aumentada y disminución en la supervivencia.²⁸ Los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos definieron a la bronquiolitis obliterante/BOS leve, en ocasiones asintomática, como una manifestación de enfermedad de injerto contra huésped crónica que requiere tratamiento sistémico.²⁹ La bronquiolitis obliterante/BOS puede ocurrir en cualquier momento (generalmente durante los primeros dos años postrasplante alogénico de células hematopoyéticas). Se recomienda un monitoreo basal de la función pulmonar con espirometría dos semanas previas a la terapia de acondicionamiento, y en el seguimiento postrasplante alogénico de células hematopoyéticas cada tres meses los primeros dos años y, posteriormente, cada seis meses.³⁰ Los indicadores de un patrón espirométrico restrictivo son la capacidad vital forzada o la capacidad pulmonar total menor de 80% de los valores predichos en combinación con un índice FEV1/CVF mayor de 0.7.^{7,18} El FEV1 puede utilizarse para medir la severidad de los patrones restrictivos y obstructivos porque en ambos casos se altera.³¹ En los pacientes postrasplante alogénico de células hematopoyéticas diferentes factores, como el tipo de régimen de acondicionamiento, la enfermedad de injerto contra huésped crónica del tipo esclerodermia o la miopatía esteroidea asociada con el tratamiento pueden orientar a la restricción pulmonar intrínseca o extrínseca. La disminución del VEF1 mayor a 5% por año, en conjunto con un VEF1/CVF menor de 0.8 es un indicador de patrón obstructivo postrasplante alogénico de células hematopoyéticas.²⁰ En estos pacientes puede haber reversibilidad de los patrones obstructivos; para ello es necesaria una espirometría con administración de broncodilatadores para ver si se observa reversibilidad significativa en el patrón obstructivo (aumento igual o mayor a 12% en VEF1 ó CVF y 0.2 L con respecto a la espirometría prebroncodilatador). La combinación de un VEF1 $\leq$ 75% del predicho junto con índice VEF1/CVF $\leq$ 0.7 tiene mayor validez como prueba de función respiratoria alterada que tomando cada parámetro por separado.

La difusión del monóxido de carbono es una medición que se refiere a la cantidad de monóxido de carbono que

se transfiere a través de la membrana alvéolo capilar por unidad de tiempo y que refleja la disponibilidad para el intercambio de gases de la superficie vascular y alveolar en área y grosor que puede afectarse por las concentraciones de hemoglobina y por el gasto cardíaco; por lo tanto, puede ser la prueba de función respiratoria con más variabilidad. La relevancia clínica y pronóstica, por lo tanto de la difusión de monóxido de carbono en pacientes postrasplante aloténico de células hematopoyéticas es aún incierta.

Estudios de imagen

La radiografía de tórax convencional es un método sencillo para evaluar a estos pacientes; sin embargo, su sensibilidad y especificidad son limitadas en comparación con la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR), por eso ésta debe practicarse para evaluar las afecciones pulmonares en pacientes postrasplante aloténico de células hematopoyéticas.³²

Lavado bronquio alveolar

Los síntomas respiratorios y los hallazgos por tomografía de tórax de alta resolución requieren lavado bronquio alveolar para confirmar o excluir los agentes causales infecciosos y como parte del diagnóstico. La búsqueda de agentes infecciosos implica tinciones, cultivos y PCR para bacterias, virus y hongos. Los patógenos de mayor interés incluyen: neumococo, *Haemophilus influenzae* B, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Bordetella pertussis*, *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias distintas a tuberculosis, *Pneumocystis jirovecii*, adenovirus, CMV, HHV6, HSV, metapneumovirus humano, influenza A/B, parainfluenza 1-3, *coronavirus*, *rinovirus*, virus sincitial respiratorio, y *Aspergillus*.

Biopsia transbronquial y biopsia pulmonar a cielo abierto

El diagnóstico definitivo de las diferentes variantes de enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar requiere la confirmación histopatológica. La biopsia transbronquial es útil en fibrosis pulmonar y en imágenes en vidrio despulido visualizadas por tomografía de tórax de alta resolución cuando las lesiones son mayores a 1 cm y se localizan cerca del bronquio principal, mientras que la biopsia pulmonar a cielo abierto puede considerarse para procesos localizados en el parénquima pulmonar

periférico. Aunque la biopsia transbronquial se asocia con una sensibilidad de 17.1% y especificidad de 94.5%, con un promedio de obtención de fragmentos de 7.6, con un valor predictivo bajo para bronquiolitis obliterante³³ su valor es mayor en pacientes con neumonitis intersticial de presentación tardía. La biopsia pulmonar a cielo abierto sigue siendo el patrón de referencia para el diagnóstico de bronquiolitis obliterante o COP/bronquiolitis obliterante con neumonía organizada pero se asocia con una morbilidad de 43% al día +30 posterior al procedimiento, con complicaciones que ponen en riesgo la vida en uno de cada siete pacientes.³⁴

Diagnóstico de bronquiolitis obliterante/BOS como manifestación de enfermedad de injerto contra huésped crónica¹³

De acuerdo con el Consenso de 2005 del Instituto Nacional de Estados Unidos se establecieron los siguientes criterios para categorizar la bronquiolitis obliterante/BOS como una manifestación de enfermedad de injerto contra huésped crónica postrasplante aloténico de células hematopoyéticas.

1. VEF1 menor de 75% del predictivo normal y VEF1/CVF menor de 0.7.
2. Signos de atrapamiento aéreo en pruebas de función respiratoria con un volumen residual (VR) mayor de 120% del predicho normal, imágenes sugerentes por tomografía de tórax de alta resolución como: engrosamiento de septos alveolares con probable bronquiectasia o la confirmación histopatológica de bronquiolitis constrictiva.
3. Ausencia de infección respiratoria activa.
4. En caso de no contar con estudio histopatológico de bronquiolitis obliterante se requiere, al menos, otra manifestación característica de enfermedad de injerto contra huésped crónica en algún otro órgano.

Tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar

Bergeron y su grupo³⁵ analizaron, retrospectivamente, el papel del tratamiento con esteroide inhalado y broncodilatador de larga acción (budesonida-formoterol) en 13 pacientes con bronquiolitis obliterante moderada y severa que tuvieron mejoría clínica y espirométrica significativa en un seguimiento de 12.8 meses. En otro estudio retrospectivo, con dosis altas de fluticasona inhalada para

el tratamiento de bronquiolitis obliterante postrasplante alogénico de células hematopoyéticas se demostró cierta utilidad clínica en un grupo pequeño de pacientes.³⁶

En pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva persistente que posteriormente inician con hipertensión pulmonar el iloprost inhalado es una opción terapéutica.^{37,38} Si posterior a 2-4 semanas de tratamiento no hay mejoría o, incluso, existen datos de progresión de la enfermedad, es recomendable iniciar la inmunosupresión sistémica. Diversos grupos recomiendan la terapia inmunosupresora de inicio en pacientes con síntomas severos, datos espirométricos de obstrucción con VEF1 menor de 75% y un índice VEF1/CVF menor de 0.7 o cuando existen imágenes sugerentes de atrapamiento aéreo en la tomografía de tórax de alta resolución.³⁹

El tratamiento de primera línea es con corticoesteroides, como prednisolona 1 mg/kg más terapia inmunosupresora, como los inhibidores de calcineurina en donde las respuestas clínicas pueden observarse en uno de cada cinco pacientes.^{10, 20, 40, 41} En un estudio donde utilizaron prednisolona en pulsos en dosis de 10 mg/kg/día por 3 días observaron mejoría en los valores de VEF1 después de 2 meses de tratamiento y la progresión de la enfermedad se controló en 5 de 9 pacientes en un seguimiento a 42 meses.⁴²

Puesto que el éxito del tratamiento en pacientes con bronquiolitis obliterante no suele ser prolongado existe la necesidad de agregar otros medicamentos como inmunosupresores o inmunomoduladores.

En varios estudios la fotoféresis extracorporal se ha reportado con poco éxito en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar, incluida la bronquiolitis obliterante.⁴³⁻⁴⁷ Se han reportado respuestas de entre 40 y 67% para enfermedad restrictiva y obstructiva pulmonar, respectivamente.⁴⁸⁻⁵⁰ Un estudio reciente demostró una respuesta significativa en una tercera parte de los pacientes que padecían bronquiolitis obliterante resistente y que habían recibido un promedio de cinco terapias distintas.⁵⁰ La eficacia de los inhibidores de calcineurina, como ciclosporina o tacrolimus, inhibidores de rapamicina, como el sirolimus y everolimus o micofenolato de mofetilo se ha demostrado en pacientes con bronquiolitis obliterante posterior a trasplante pulmonar⁵¹⁻⁵⁵ y a trasplante alogénico de células hematopoyéticas. La terapia de reemplazo, como el cambio de ciclosporina a tacrolimus⁵⁴ o terapias combinadas, como ciclosporina más micofenolato de

mofetilo⁵⁵ o sirolimus más micofenolato de mofetilo⁵¹ han demostrado utilidad en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar postrasplante alogénico de células hematopoyéticas.

La azitromicina, a dosis de 500 mg al día durante tres días, seguida de 250 mg tres veces por semana durante 12 semanas en pacientes con bronquiolitis obliterante postrasplante alogénico de células hematopoyéticas demostró mejoría clínica significativa en el VEF1 y CVF en siete de ocho pacientes en quienes se redujo la inflamación neutrofílica y la acción procinética en el tubo gastrointestinal superior con lo que, a su vez, disminuyó el reflujo gastroesofágico que recientemente se estableció como factor de riesgo para bronquiolitis obliterante, por eso es recomendable en pacientes con obstrucción bronquial aunado a la terapia inhalada e inmunosupresión con ciclosporina y esteroides.⁵⁶

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT), como infliximab y etanercept han demostrado utilidad en casos aislados.^{57,58} Su uso se considera experimental como terapia de tercera o cuarta línea.

Los inhibidores de tirosina cinasa, como el imatinib, han demostrado utilidad clínica en pocos casos de enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar por sus propiedades antifibróticas. Majhail y su grupo⁵⁹ reportaron el caso de un paciente con bronquiolitis obliterante con una respuesta prolongada con 400 mg de imatinib diarios durante cinco años. En pacientes con daño pulmonar crónico restrictivo u obstructivo imatinib en dosis de 100 a 400 mg diarios ha demostrado mejoría significativa en las pruebas de función respiratoria en un periodo de tratamiento de 6 meses en 6 de 11 casos. Actualmente se considera al imatinib y al montelukast (antagonista de receptor de leucotrienos) agentes aditivos de segunda línea de tratamiento en pacientes con bronquiolitis obliterante.

Cuando en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica pulmonar el tratamiento médico fracasa, el trasplante pulmonar es una posibilidad. Algunos estudios han demostrado su eficacia clínica en enfermedad de injerto contra huésped crónica postrasplante alogénico de células hematopoyéticas.⁶⁰⁻⁶⁵

El daño pulmonar restrictivo u obstructivo es el resultado de una inflamación persistente y descontrolada; los leucotrienos y eicosanoides que contribuyen al proceso de inflamación también se han visto involucrados en enfermedades como: asma, alveolitis, fibrosis pulmonar y

bronquiolitis obliterante posterior a trasplante pulmonar. Estos fármacos promueven la broncoconstricción y el reclutamiento a nivel bronquial de eosinófilos y neutrófilos. En la actualidad, en los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, están en proceso varios estudios fase II que pretenden demostrar la eficacia en la estabilidad del FEV1 al agregar montelukast al tratamiento con fluticasona y azitromicina en comparación con prednisona que incluso permiten disminuir las dosis totales de prednisona lo que hace que pueda actuar como ahorrador de esteroides en esta enfermedad. Actualmente montelukast se considera un agente adicional para el tratamiento de bronquiolitis obliterante postrasplante alogénico de células hematopoyéticas.^{66,67} Por lo antes expuesto se requieren más estudios para comprender y tratar mejor a los pacientes con esta grave complicación.

REFERENCIAS

1. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, Forrest DL, Hogge DE, Nantel SH, et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 295-302.
2. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, Baker KS, Gurney JG, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007; 110: 3784-3792.
3. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo JD, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: a report from the international bone marrow transplant registry and the European group for blood and marrow transplantation. *Blood* 2006; 108: 4288-4290.
4. Cooke KR, Hildebrandt GC. Pulmonary toxicity following hematopoietic cell transplantation: is the lung a target organ of graft-versus-host disease? *Curr Opin Organ Transplant* 2006; 11: 69-77.
5. Tichelli A, Rovo A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 125-133.
6. Bolanos-Meade J, Chien J. Chronic graft versus host disease and the lung. In: Vogelsang, GB and Pavletic, SZ (eds). *Chronic Graft Versus Host Disease: Interdisciplinary Management*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009; 37.
7. Patriarca F, Skert C, Sperotto A, Damiani D, Cerno M, Geronzi A, et al. Incidence, outcome, and risk factors of late-onset noninfectious pulmonary complications after unrelated donor stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 751-758.
8. Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, Yokota A, Cho R, Saito Y, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 2003; 102: 4236-4242.
9. Savani BN, Montero A, Srinivasan R, Singh A, Shenoy A, Mielke S, et al. Chronic GVHD and pretransplantation abnormalities in pulmonary function are the main determinants predicting worsening pulmonary function in long-term survivors after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1261-1269.
10. Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, Muramatsu H, Hama A, Tanaka M, et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 303-308.
11. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE, Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2003; 102: 3822-3828.
12. Uderzo C, Pillon M, Corti P, Tridello G, Tana F, Zintl F, et al. Impact of cumulative anthracycline dose, preparative regimen and chronic graft-versus-host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 667-675.
13. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945-956.
14. Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. Clinical presentation and course. *Ann Intern Med* 1989; 111: 368-376.
15. Sullivan K, Mori M, Sanders J, Siadak M, Witherspoon RP, Anasetti C, et al. Late complications of allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 127-134.
16. Sanchez J, Torres A, Serrano J, Romain J, Martin C, Perula L, et al. Long term follow up of immunosuppressive treatment for obstructive airway disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 403-408.
17. Badier M, Guillot C, Delpierre S, Vanuxem P, Blaise D, Marinchi D. Pulmonary function changes 100 days and one year after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 457-461.
18. Crawford SW, Pepe M, Lin D, Benedetti F, Deeg HJ. Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 690-695.
19. Watkins TR, Chien JW, Crawford SW. Graft versus host-associated pulmonary disease and other idiopathic pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplant. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 482-489.
20. Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, Flowers ME, Heckbert SR, Nichols WG, et al. Airflow obstruction after myeloablative allo-

- geneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 208-214.
21. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 425-434.
 22. Holland HK, Wingard JR, Beschoner WE, Saral R, Santos GW. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-versus-host disease and low serum IgG. *Blood* 1988; 72: 621-627.
 23. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, Scott JP, Swensen SJ, Chen MG, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998; 100: 680-687.
 24. Duncker C, Dohr D, Harsdorf S, Duyster J, Stefanic M, Martini C, et al. Non-infectious lung complications are closely associated with chronic graft-versus-host disease: a single center study of incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1263-1268.
 25. Marras TK, Chan CK, Lipton JH, Messner HA, Szalai JP, Laupacis A. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 509-517.
 26. Jacobsohn DA, Schechter T, Seshadri R, Thormann K, Duerst R, Kletzel M. Eosinophilia correlates with the presence or development of chronic graft-versus-host disease in children. *Transplantation* 2004; 77: 1096-1100.
 27. Chien JW, Madtes DK, Clark JG. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 429-435.
 28. Walter EC, Orozco-Levi M, Ramirez-Sarmiento A, Vigorito A, Campregher PV, Martin PJ, et al. Lung function and long-term complications after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 53-61.
 29. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolanos-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 375-396.
 30. Rabanus R, Hahn J, Andreesen R, Holler E, Hildebrandt GC. Risk factor analysis for the development of restrictive and obstructive pulmonary function changes after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 2008; 14: S6.
 31. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.
 32. Escuissato DL, Gasparetto EL, Marchiori E, Rocha Gde M, Inoue C, Pasquini R, et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 608-615.
 33. Chamberlain D, Maurer J, Chaparro C, Idolor L. Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 963-971.
 34. Hayes-Jordan A, Benaim E, Richardson S, Joglar J, Srivastava DK, Bowman L, et al. Open lung biopsy in pediatric bone marrow transplant patients. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 446-452.
 35. Bergeron A, Belle A, Chevret S, Ribaud P, Devergie A, Esperou H, et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:547-553.
 36. Bashoura L, Gupta S, Jain A, Couriel DR, Komanduri KV, Eapen GA, et al. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 63-67.
 37. Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, Jaeggi E, Kalangos A, Friedli B, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation* 2001; 103: 544-548.
 38. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory Jr GB, Beghetti M, Barst RJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 161-169.
 39. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H, Halter J, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46: 1283-1295.
 40. Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 657-666.
 41. Duncan CN, Buonanno MR, Barry EV, Myers K, Peritz D, Lehmann L. Bronchiolitis obliterans following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 971-975.
 42. Ratjen F, Rjabko O, Kremens B. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 135-138.
 43. Smith EP, Sniecinski I, Dags AC, Parker PM, Snyder DS, Stein AS, et al. Extracorporeal photo-chemotherapy for treatment of drug-resistant graft-vs host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998; 4: 27-37.
 44. Garban F, Drillat P, Makowski C, Jacob MC, Richard MJ, Favrot M, et al. Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica* 2005; 90: 1096-1101.
 45. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Anderlini P, Rhodes B, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood* 2006; 107: 3074-3080.
 46. Ilhan O, Arat M, Arslan O, Ayyildiz E, Sanli H, Beksac M, et al. Extracorporeal photoimmunotherapy for the treatment of steroid refractory progressive chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci* 2004; 30: 185-187.
 47. Oyan B, Koc Y, Emri S, Kansu E. Improvement of chronic pulmonary graft-vs-host disease manifesting as bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following extracorporeal photopheresis. *Med Oncol* 2006; 23: 125-129.
 48. Couriel D, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Andelini P, Popat U, et al. Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: does it work? *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1 Suppl 2): 37-40.

49. Child FJ, Ratnavel R, Watkins P, Samson D, Apperley J, Ball J, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplant* 1999;23: 881-887.
50. Lucid CE, Savani BN, Engelhardt BG, Shah P, Clifton C, Greenhut SL, et al. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 426-429.
51. Groetzner J, Wittwer T, Kaczmarek I, Ueberfuhr P, Strauch J, Nagib R, et al. Conversion to sirolimus and mycophenolate can attenuate the progression of bronchiolitis obliterans syndrome and improves renal function after lung transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 355-360.
52. Hernández RL, Gil PU, Gallo CG, de Pablo Gafas A, Hernández MC, Alvarez MJ. Rapamycin in lung transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3999-4000.
53. Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, et al. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant* 2006; 6: 169-177.
54. Borro JM, Bravo C, Sole A, Usetti P, Zurbano F, Lama R, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus stabilizes the course of lung function in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplant Proc* 2007; 39: 2416-2419.
55. CelikMR, Lederer DJ, Wilt J, Eser D, Bacchetta M, D'Ovidio F, et al. Tacrolimus and azathioprine versus cyclosporine and mycophenolate mofetil after lung transplantation: a retrospective cohort study. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 697-703.
56. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, Al Dammas S, Zeitouni M, Al Mobeireek A, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005; 25: 490-493.
57. Fullmer JJ, Fan LL, Dishop MK, Rodgers C, Krance R. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor- α blockade. *Pediatrics* 2005; 116: 767-770.
58. Tun HW, Wallace KH, Grinton SF, Khoor A, Burger CD. Etanercept therapy for late-onset idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 4492-4496.
59. Majhail NS, Schiffer CA, Weisdorf DJ. Improvement of pulmonary function with imatinib mesylate in bronchiolitis obliterans following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 789-791.
60. Svendsen UG, Aggestrup S, Heilmann C, Jacobsen N, Koch C, Larsen B, et al. Transplantation of a lobe of lung from mother to child following previous transplantation with maternal bone marrow. *Eur Respir J* 1995; 8: 334-337.
61. Heath JA, Kurland G, Spray TL, Kernan NA, Small TN, Brochstein JA, et al. Lung transplantation after allogeneic marrow transplantation in pediatric patients: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Transplantation* 2001; 72: 1986-1990.
62. Rabitsch W, Deviatko E, Keil F, Herold C, Dekan G, Greinix HT, et al. Successful lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic marrow transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1341-1343.
63. Calhoon JH, Levine S, Anzueto A, Bryan CL, Trinkle JK. Lung transplantation in a patient with a prior bone marrow transplant. *Chest* 1992; 102: 948.
64. Boas SR, Noyes BE, Kurland G, Armitage J, Orenstein D. Pediatric lung transplantation for graft-versus-host disease following bone marrow transplantation. *Chest* 1994; 105: 1584-1586.
65. Sano Y, Date H, Nagahiro I, Aoe M, Shimizu N. Living donor lobar lung transplantation for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1051-1052.
66. Or R, Gesundheit B, Resnick I, Bitan M, Avraham A, Avgil M, et al. Sparing effect by montelukast treatment for chronic graft versus host disease: a pilot study. *Transplantation* 2007; 83:577-581.
67. Norman BC, Jacobsohn D, Williams KM, Au B, Au MA, Lee SJ, et al. Fluticasone, azithromycin, and montelukast (FAM) therapy in reducing steroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HCT)-a case series of 8 patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:S308.

Essentials of zinc: Focus on sickle cell disease

Sanjay Kumar-Pandey, Ugam Kumari-Chauhan

RESUMEN

El cinc es un micronutriente que juega un papel importante en la salud, crecimiento y desarrollo del hombre. Es un antioxidante que mejora la inmunidad. La deficiencia de cinc se relaciona con múltiples enfermedades, por ejemplo: diarrea en niños, retraso en el crecimiento y exposición a varias enfermedades. También tiene una participación decisiva en la enfermedad de células falciformes y en las talasemias. Las carnes rojas tienen alto contenido de cinc, y las verduras carecen de éste. En el mundo se han realizado varios estudios donde se demuestra la correlación de este metal con diversas enfermedades. El propósito de esta revisión es tomar en cuenta los estudios internacionales y sus descubrimientos en el papel del cinc.

Palabras clave: cinc, enfermedades por deficiencia de cinc, antioxidante.

ABSTRACT

Zinc is an important micronutrient, which plays a key role in human health, growth and development. It is a potent antioxidant that improves immunity. Deficiency of zinc is related to various disease i.e. diarrhea in children, slow growth and exposure to various infections. It also plays an important role in sickle cell disease and thalassemia. Red meat is a rich source of zinc, where as vegetables are a poor source of zinc. There are extensive studies carried out across the world and correlation is established with various diseases. The aim of this review is to account the various international and national studies and their findings in the role of zinc.

Key words: Zinc, Zinc deficiency diseases, Antioxidant.

Zinc is an essential micronutrient and an important nutrient for growth and development, which plays an extensive role in immune functions and resistance to infections in children. It is the most abundant trace mineral in the body after iron.¹ It is stored primarily in muscle, and also found in high concentrations in red and white blood cells, retina of the eye, bones, skin, kidneys,

liver, and pancreas. It has also been reported that the prostate gland stores high amounts of zinc.²

It is essential for reproduction in both males and females.³ Zinc has antioxidant properties, which help protect cells in the body from potential damage caused by free radicals. Free radicals found naturally in body, as well as ultraviolet light, radiation and air pollution that increase the initial damage.⁴ Free radicals contribute to the aging process, development of heart disease and cancer. Zinc as an antioxidant can neutralize free radicals and reduce or help prevent some of the damage they cause.⁵ Zinc is essential for more than 300 enzymes, structural proteins and hormones. Deficiency of zinc is associated with atrophy of the thymus, reduction in delayed type hypersensitivity and immune responses mediated by T cells.⁶ Mild to moderate Zinc deficiency is common in the low-income countries and increased risk of illness and death from infectious diseases.⁷ Zinc is essential for the activity of a large number of enzymes and recently its role in fibroplastic proliferation and collagen synthesis has been recognized.^{8,9} Few reports indicate that zinc is required for deoxyribonucleic acid synthesis and DNA-dependent RNA polymerase.¹⁰⁻¹²

Centre for Biotechnology Studies, Awadhesh Pratap Singh University

Corresponding: Dr. Ugam Kumari Chauhan
Centre for Biotechnology Studies
Awadhesh Pratap Singh University
486003 Rewa, India
pandeysanjaybt@rediffmail.com

Received: July 2013
Accepted: August 2013

This article should be cited as: Kumar-Pandey S, Kumari-Chauhan U. Essentials of zinc: Focus on sickle cell disease. Rev Hematol Mex 2013;14:145-148.

www.nietoeditores.com.mx

Prasad et al first reported zinc deficiency in adult patients with sickle cell disease.¹³ Deficiency of zinc in sickle cell patients' result in growth retardation (dwarfism), hypogonadism in males, rough skin, poor appetite, mental lethargy and recurrent infections.¹⁴

Symptoms of zinc deficiency

Loss of appetite, poor growth, weight loss, impaired taste or smell, poor wound healing, skin abnormalities, hair loss, night blindness, hypogonadism, delayed sexual maturation, white spots on the fingernails and feelings of depression.¹⁵

Importance of zinc in child health

Studies showed the strong association of diarrhea and zinc deficiency in children. A study from India found that children with acute diarrhea were cured sooner, when they received a zinc supplement, compared to children that did not. Similar results have been found in studies of children with persistent diarrhea, including a study undertaken in Lima.^{16,17} Studies in Vietnam, Mexico, Guatemala, India, Jamaica, Papua New Guinea and Peru concluded the impact of daily oral zinc supplements benefits in diarrhea fewer episodes of respiratory illness and less visits to the health center for malaria attacks.^{6,18-25} A recent study in northern India indicated significantly reduced mortality by 67%.¹⁶ There are studies that report severe zinc deficiency resulting in dwarfism and delayed sexual maturation in Iranian and Egyptian youths. These studies suggested that zinc supplementation might have a significant role to play in improved child growth. Zinc deficiency as early as intrauterine may influence the dynamics of physical and intellectual development in humans.²⁶⁻²⁸ A studies from Latin American showed increased weight gain in low birth weight infants receiving daily supplement of 5 mg zinc. Responses in linear growth have been less consistent; increased growth was noted in the study in Chile but not in Brazil.^{29,30} A studies carried out in Jamaica showed that zinc supplementation increased weight gain in children recovering from severe malnutrition.³¹ Another trial in Bangladesh reported similar findings.³² However, excessive zinc supplementation may increase the risk of severe complication in malnourished children.³³ A meta-analysis of 33 randomized intervention trials showed that zinc supplementation produced highly significant positive response in weight gain as well as linear growth.³⁴ A con-

trolled trial in zinc deficiency children resulted in increased dietary intake of energy after zinc supplementation.³⁵

Research analysis in India

A study conducted in NIN Hyderabad reported formula-fed full term infants had significantly lower leukocyte zinc levels.³⁶ Another study reported an altered state of zinc nutrition in children with ICC.³⁷ A Study conducted in KG Medical College, Lucknow showed statistically significantly higher plasma zinc levels in male babies as compared to females. Zinc levels were similar amongst those with and those without breast-feeding.³⁸ A study conducted in Pune reported; RBCMZn is a more sensitive indicator of long-term zinc status than plasma zinc and SOD.³⁹ A study of Himachal Pradesh reported statistically significant low zinc levels in SFD babies and their mothers.⁴⁰ Study of PGIMER suggest that hypozincemia with low iron levels may be the possible cause of pica and contradict the contention that low levels of plasma Zn and Fe could be secondary to pica.⁴¹ Study conducted in human nutrition unit AIIMS showed; deficiency of zinc during pregnancy affects the outcome of pregnancy. A high prevalence of zinc deficiency (55.5%) has been reported among pregnant women.⁴² Another study conducted in the Pediatric Department of AIIMS showed; supplementation of zinc results in clinically important reductions in the duration and severity of diarrhea.¹⁶ Another study of AIIMS showed the zinc supplementation substantially reduced the incidence of severe and prolonged diarrhea.⁴³ A study of Pediatric Surgery AIIMS; found association between NTD and decreased hair zinc levels.⁴⁴ Another study of Pharmacology, AIIMS; reported a significant decrease in zinc levels in newborn babies when the time interval between the previous delivery and the present delivery was less than 3.4 years.⁴⁵ A study of hematology, AIIMS; reported the significant lower levels of zinc and an association of clinical complexity in sickle patients.⁴⁶

Dietary Sources of Zinc

Animal foods contain adequate amounts of zinc while vegetables are poor source of zinc. Oysters are greater sources of zinc. Meats (beef, lamb, and pork) and liver is the rich ource of zinc. Egg yolks and milk products are good source of zinc. Fish and poultry also contain fair zinc levels. Whole grains such as whole wheat, rye, and oats are rich in zinc and are good sources for vegetarians.

Table 1. Recommended Dietary Allowances of Zinc for infants, children, adults and Upper Levels for infants, children and adults.

Age	RDA					Upper Levels				
	Infants/Male	female	Pregnancy	Lactation	Children	Infants/ Male	Female	Pregnancy	Lactation	Children
7 months - 3 years	3 mg	-	-	-	-	4-7 mg	-	-	-	-
4 - 8 years	5 mg	-	-	-	-	12 mg	-	-	-	-
9 - 13 years	8 mg	-	-	-	-	23 mg	-	-	-	-
14 - 18 years		11 mg	9 mg	13 mg	14 mg	34 mg	-	-	34 mg	34 mg
19+ years		11 mg	8 mg	11 mg	12 mg	-	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg

(Adapted from National Academy Press. Washington, DC, 2001 and Lewis MR et.al.1998)

Pecans and Brazil nuts the highest in zinc. Pumpkin seeds and ginger root is a good zinc source. However fruits and vegetables are not good zinc sources, although peas, carrots, beets, and cabbage contain some zinc.⁴⁷

Inhibitory substances of zinc

Bioavailability of zinc is reduced by the coexistence of inhibitory substances such as fiber and phytates in food of vegetable origin. These substances inhibit the absorption of zinc.⁴⁸

Recommended Dietary Allowance for zinc (RDA)

The 2001 RDAs of zinc for infants, children and adults in mg per day and result of excessive intake of Zinc^{49,50}

CONCLUSIONS

Extensive studies are needed to understand the role zinc plays as an antioxidant. There is a lack of data on the deficiency of zinc amongst inherited disorders and their prevalence. The importance of zinc deficiency to the risk of SCD has not better understood. There is a paucity of data on the prevalence of zinc deficiency in SCD patient of the country. Infectious disease in children and the role of zinc can be exploring new therapeutic approaches to manage the disease. Status of zinc is required at the national level.

REFERENCES

1. Abul HT, Abul AT, Al-Althary EA, Behbehani AE, Khadadah ME, Dashti HM. Interleukin-1 alpha (IL-1 alpha) production by alveolar macrophages in patients with acute lung diseases: the influence of zinc supplementation. *Mol Cell Biochem* 1995;146:139-145.
2. Altaf W, Perveen S, Rehman KU. Zinc supplementation in oral rehydration solutions: experimental assessment and mechanisms of action. *J Am Coll Nutr* 2002;21:26-32.
3. Fortes C, Forastiere F, Agabiti N. The effect of zinc and vitamin A supplementation on immune response in an older population. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:19-26.
4. Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2001;20:212-8.
5. Lih-Brody L, Powell Sr, Collier KP. Increased oxidative stress and decreased antioxidant defenses in mucosa of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1996;41:2078-2086.
6. Sazawal S, Black RE, Jalla S, Mazumdar S, Sinha A, Bhan MK. Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: A double-blind controlled trial. *Pediatrics* 1998;102:1-5.
7. Shah D, Sachdev HP. Effect of gestational zinc deficiency on pregnancy outcomes: summary of observation studies and zinc supplementation trials. *Br J Nutr* 2001; 85: S101-8.
8. ValleeB. L. Biochemistry, physiology and pathology of zinc. *Physiol Rev* 1959; 39: 443.
9. Fernandez-Madrid F, Prasad AS, Oherleas D. Effect of zinc deficiency on nucleic acids, collagen and noncollagenous protein of the connective tissue. *J Lab Clin Med* 1973;82:951-961.
10. Sandstead HH, Rinaldi RA. Impairment of deoxyribonucleic acid synthesis by dietary zinc deficiency in the rat. *J Cell Physiol* 1969; 73: 81-3.
11. Grey PC, Dreosti IE. Deoxyribonucleic acid and protein metabolism in zinc deficient rats. *J Comp Pathol* 1972; 82:223-8.
12. Terhune MW, Sandstead HH. Decreased RNA polymerase activity in mammalian zinc deficiency. *Science* 1972;177:68-9.
13. Prasad AS, Schoomaker EB, Ortega J, Brewer GJ. Zinc deficiency in sickle cell disease. *Clinicalchem* 1975; 21:582-587.
14. Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:300-307.
15. Humphries L, Vivian B, Stuart M, McClain CJ. Zinc deficiency and eating disorders. *J Clin Psychiatry* 1989;50:456-459.
16. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Bhandari N, Sinha A, Jalla S. Zinc supplementation in young children with Acute diarrhea in India. *N Engl J Med* 1995;333:839-44.
17. Penny ME, Brown KH, Lanata CF, Peerson JM, Marin RM, Duran A. Community-based trial of the effect of zinc supple-

- ments with or without other micronutrients on the duration of persistent diarrhea and the prevention of subsequent morbidity. *FASEB Journal* 1997;A665 (abstract 3778).
18. Nihn NX, Thissen JP, Collette L, Gerard GG, Khoi HH, Ketelslegers JM. Zinc supplementation increases growth and circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) in growth-retarded Vietnamese children. *Am J Clin Nutr* 1996;63:514-9.
 19. Rosado JL, Lopez P, Munoz E, Martinez H, Allen LH. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers. *Am J Clin Nutr* 1997;65:13-9.
 20. Ruel MT, Rivera JA, Santizo MC, Lonnerdal B, Brown KH. Impact of zinc supplementation on morbidity from diarrhea and respiratory infections among rural Guatemalan children. *Pediatrics* 1997;99:808-13.
 21. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Jalla S, Sinha A, Bhandari N. Efficacy of zinc supplementation in reducing the incidence and prevalence of acute diarrhea- a community-based, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1997;66:413-8.
 22. Sazawal S, Black RE, Bhan MK. Zinc supplementation reduces the incidence of persistent diarrhea and dysentery among low socioeconomic children in India. *J Nutr* 1996;126:443-50.
 23. Meeks Gardener JM, Witter MM, Ramdath DD. Zinc supplementation: Effects on the growth and morbidity of undernourished Jamaican children. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:34-9.
 24. Hidayat A, Achadi A, Sunoto, Soedarmo SP. The effect of zinc supplementation in children under three years of age with acute diarrhea in Indonesia. *Asian Conference on Diarrhoeal Diseases* 1997 (abstract).
 25. Shankar AH, Genton B, Tamja S. Zinc supplementation can reduce malaria-related morbidity in preschool children. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:A434 (abstract).
 26. Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000; 130: 1344S-1349S.
 27. Prasad AS. Recognition of zinc-deficiency syndrome. *Nutrition* 2001; 17(1): 67-9.
 28. Bhatnagar S, Natchu UC. *Indian J Pediatr* 2004;71(11):991-5.
 29. Castillo-Durán C, Rodríguez A, Venegas G, Alvarez P, Icaza G. Zinc supplementation and growth of infants born small for gestational age. *J Pediatr* 1995; 127: 206-11.
 30. Lira PI, Ashworth A, Morris SS. Effect of zinc supplementation on the morbidity, immune function and growth of low birth weight, full term infants in northeast Brazil. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 418 S.
 31. Golden MH, Golden BE. Effect of zinc supplementation on the dietary intake, rate of weight gain and energy cost of tissues in children recovering from severe malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1981;34: 900-8.
 32. Khanum S, Alam AN, Anwar I, Akbar Ali M, Mujibur Rahman M. Effect of zinc supplementation on the dietary intake and weight gain of Bangladeshi children recovering from protein energy malnutrition. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42: 709-14.
 33. Doherty CP, Sarkar MA, Shakur MS, Ling SC, Elton RA, Cutting WA. Zinc and rehabilitation from severe protein energy malnutrition: higher-dose regimens are associated with increased mortality. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 742-8.
 34. Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of pre-pubertal children: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 1062-71.
 35. Krebs NF, Hambidge KM, Walravens PA. Increased food intake of young children receiving a zinc supplement. *Am J Dis Child* 1984; 138: 270-3.
 36. Hemalatha P, Bhaskaram P, Kumar PA, Khan MM, Islam MA. Zinc Status of Breastfed and Formula-fed Infants of Different Gestational Ages. *J Trop Pediatr*. 1997;43:52-4.
 37. Misra PK, Srivastava KL, Chawla AC. Serum and hair zinc in Indian childhood cirrhosis. *Indian Pediatr* 1989; 26: 22-5.
 38. Srinivas, Awasthi S, Kumar S, Srivastav RC. Plasma zinc levels in early infancy in north India. *Indian Pediatr* 2003; 40: 235-8.
 39. Agte VV, Chiplonkar SA, Tarwadi KV. Factors influencing zinc status of apparently healthy Indians. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 334-41.
 40. Bahl L, Chaudhuri LS, Pathak RM. Study of serum zinc in neonates and their mothers in Shimla hills (Himachal Pradesh). *Indian J Pediatr* 1994; 61: 571-5.
 41. Singhi S, Ravishanker R, Singhi P, Nath R. Low plasma zinc and iron in pica. *Indian J Pediatr* 2003; 70: 139-43.
 42. Pathak P, Kapil U, Kapoor SK, Dwivedi SN, Singh R. Magnitude of zinc deficiency among nulliparous nonpregnant women in a rural community of Haryana State, India. *Food Nutr Bull*. 2003; 24: 368-71.
 43. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, Strand T, Mølbak K, Ulvik RJ, Sommerfelt H, Bhan MK. Substantial reduction in severe diarrheal morbidity by daily zinc supplementation in young north Indian children. *Pediatrics* 2002;109: e86.
 44. Srinivas M, Gupta DK, Rathi SS, Grover JK, Vats V, Sharma JD, Mitra DK. Association between lower hair zinc levels and neural tube defects. *Indian J Pediatr* 2001; 68: 519-22.
 45. Rathi SS, Srinivas M, Grover JK, Mitra D, Vats V, Sharma JD. Zinc levels in women and newborns. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 681-4.
 46. Pandey S, Ranjan R, Toteja GS, Rao S, Mishra RM, Pandey Sw, Saxena R. Micronutrients status along with hematological and biochemical parameters in sickle subtypes: preliminary report from India. *Rev Hematol Mex* 2011;12:131-137.
 47. Elson M, Haas M.D. Excerpted from *Staying Healthy with Nutrition: The Complete Guide to Diet and Nutritional Medicine*, Celestial Arts 2006;944.
 48. Gibson RS. Zinc nutrition in developing countries. *Nutr Res Rev* 1994;7:151-73.
 49. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press. Washington, DC, 2001.
 50. Lewis MR and Kokan L. Zinc gluconate: Acute ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:99-101.

El síndrome de Plaquetas Pegajosas (SPP)

Gabriela Césarman-Maus,¹ Rosario Villa,¹ Peter Kubisz,² Mónica González-Ramírez,^{3,4} Guillermo J. Ruiz-Delgado,^{3,5,6} Guillermo J. Ruiz-Argüelles^{3,6}

RESUMEN

Hace tres décadas Holliday y Mammen describieron a pacientes con enfermedades tromboembólicas arteriales y venosas asociadas con hiperreactividad plaquetaria hereditaria. Ellos llamaron a este fenómeno protrombótico "síndrome de plaquetas pegajosas" (SPP). El SPP tiene un rasgo autosómico dominante, definido por un aumento en la agregación plaquetaria inducida por diversas concentraciones de dos agonistas plaquetarios --adenosín difosfato (ADP) y/o epinefrina (EPI). Se han identificado tres variantes de esta enfermedad: hiperagregabilidad a ADP y EPI- tipo I, solo a EPI- tipo II, y solo a ADP- tipo III. La hiperagregabilidad se diagnostica por medio de agregometría plaquetaria, aunque exista controversia al hacer el diagnóstico, ya que la concentración de los agonistas no está estandarizada, y no existe un consenso en el porcentaje de agregación plaquetaria. Es importante tomar en cuenta la hiperagregabilidad de los agonistas ADP y EPI, porque se ha relacionado con varias enfermedades adquiridas, como enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, aterosclerosis) y enfermedades inflamatorias (sepsis y enfermedades del sistema inmune). A pesar de que se conoce el fenotipo de la enfermedad, el genotipo no ha podido definirse. Los fármacos antiplaquetarios, como la aspirina y el clopidogrel revierten la hiperreactividad plaquetaria de los pacientes con SPP, lo que resulta en disminución de la tasa de retrombosis.

ABSTRACT

Three decades ago Holiday and Mammen described patients with arterial or venous thromboembolic disease associated with inherited platelet hyper reactivity and named this prothrombotic state "sticky platelet syndrome" (SPS). SPS has an autosomal dominant trait, defined by increased platelet aggregation in response to low concentrations of 2 platelet agonists - adenosine diphosphate (ADP) and / or epinephrine (EPI). There are 3 distinct types (hyperaggregability to ADP and EPI - type I, to EPI alone - type II, to ADP alone - type III), which can be identified. Hyper reactivity is diagnosed by platelet aggregometry, although there has been controversy in diagnosing SPS because the concentration of agonists are not standardized, and there is no consensus on the percent of platelet aggregation that would be considered positive. It is important to bear in mind the platelet hyperaggregability agonists, EPI and ADP, because they have been described in several acquired disorders, such as complex metabolic disease (diabetes mellitus, atherosclerosis) and inflammatory disorders (sepsis, systemic immune diseases). Despite the fact that the phenotype of the disease is well known, its genotype has not been defined. Antiplatelet drugs, such as aspirin and clopidogrel, have reverted the platelet hyperreactivity of patients with SPS, translating this into a substantial decrease of their re-thrombosis rate.

- ¹ Instituto Nacional de Cancerología, México
- ² National Center of Hemostasis and Thrombosis, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, Martin University Hospital, Slovakia
- ³ Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Clínica Ruiz de Puebla, México
- ⁴ Universidad de las Américas Puebla, México
- ⁵ Laboratorios Clínicos de Puebla
- ⁶ Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla

Correspondence: Guillermo J. RUIZ-ARGUELLES. Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Clínica Ruiz. 8B Sur 3710. 72530 Puebla, Puebla, México. gruiz1@clinaruiz.com

Recibido: July 2013
Aceptado: August 2013

Este artículo debe citarse como: Césarman-Maus G, Villa R, Kubisz P, González-Ramírez M, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. El síndrome de Plaquetas Pegajosas (SPP). Rev Hematol Mex 2013;14:149-153.

www.nietoeditores.com.mx

DEFINITION AND PREVALENCE

It is now three decades ago when Holiday and Mammen described patients with arterial or venous thromboembolic disease associated with inherited platelet hyper reactivity and named this prothrombotic state "sticky platelet syndrome" (SPS)¹. In his description of SPS, Mammen emphasizes the distinction between acquired platelet hyperaggregability and SPS, which he considered an inherited, autosomal dominant disorder (an observation supported by latter publications) and suggested that aspirin could be used to prevent further thrombosis²⁻⁵. Interestingly, thrombotic events occur in both arterial and venous beds and are characteristically associated to stressful situations^{3,6,7,8}.

Hyper reactivity is diagnosed by platelet aggregometry, using concentrations of agonists (adenosine diphosphate

[ADP] and/or epinephrine) that are lower than those used in routine platelet aggregation studies, and do not by definition induce aggregation in healthy control platelets (a normal control must be included every time the test is performed). SPS is classified as type I, II, or III based on the agonist to which platelets overreact (both ADP and epinephrine, ADP alone, or epinephrine alone, respectively). When making a diagnosis of SPS, one must take into account that there are multiple transient or persistent acquired factors that induce a hyper reactive platelet phenotype^{2,9}. Thus, in order to make a diagnosis of hereditary SPS, platelet hyper reactivity must be shown to persist over time (there are no set definitions on when the test should be repeated), and to be present in at least one otherwise healthy family member. Acquired causes of platelet hyper reactivity must also be ruled out before establishing a firm diagnosis of SPS.

Key factors that have caused controversy in diagnosing SPS are that the concentration of agonists are not standardized, and there is no consensus on the percent of platelet aggregation above which the test would be considered positive. Accordingly, if the agonists are not sufficiently diluted, then a variable percentage of healthy individuals will be considered to have hyper reactive platelets. In our hands, using a concentration of epinephrine of 0.5µM which is used in the original descriptions of SPS, will indeed induce aggregation of platelets in 10 to 20% of apparently healthy individuals with no family history of thrombosis¹⁰. We have not found aggregation at this dilution with ADP. Others have also shown varying platelet aggregation responses over time in healthy individuals¹¹. It is noteworthy that the hyper reactive phenotype may not be restricted to ADP and or epinephrine as shown by Yee et al. who demonstrated that in healthy individuals there is a subset that may have hyper reactive platelets, and that in vitro hyper reactivity to one agonist tended to demonstrate a similar response to others, including collagen, collagen-related peptide, and ristocetin, suggesting that hyper reactivity is a global characteristic of platelets¹².

The nature of the defect that causes platelet hyper reactivity is still unknown. Human platelets express both adrenergic and dopaminergic receptors that are influenced by different catecholamines, yet definite abnormalities in these receptors have not been detected¹³. Recently Kubisz et al. reported four haplotypes in glycoprotein 6 gene which may be associated with the platelet hyper-

aggregability in SPS¹⁴. The glycoprotein IIIa PLA1/A2 polymorphism is not associated with the sticky platelet syndrome phenotype¹³, and vitamin K-dependent growth arrest-specific 6 gene (Gas6) polymorphisms have been proposed to be implicated¹⁵. The fact that high fibrinogen levels correlate with this phenotype in healthy women suggests that either platelet or plasma factors may be responsible for the increased platelet aggregation. In conclusion, SPS is a prothrombotic disease of unknown etiology, inherited as an autosomal dominant trait, in which thrombosis in any vascular bed can occur and is frequently associated with a stressful event; the diagnosis is made by the finding of hyperaggregable platelets at low agonist concentrations.

Regarding prevalence in the general population, there are no hard data, since as noted above, the criteria for the definition of SPS are not strictly defined, and large studies where aggregometry is repeated in those with hyper reactive platelets are not available. There are more data for the prevalence of platelet hyper reactivity amongst individuals with a confirmed thrombotic event, yet the confirmation of definite SPS would require repeat aggregometry, confirmation of family members with the same platelet phenotype, and ruling out associated acquired causes for the abnormal platelet aggregation. Despite these caveats there are interesting reports pointing to hyper aggregation as a real and frequent finding in patients with hereditary thrombophilia. For example, in a small group of selected individuals with likely hereditary thrombophilia (arterial or venous thrombosis, age under 40, family history of thrombosis, recurrent idiopathic thrombosis without overt prothrombotic risk factors, thrombosis in unusual vascular beds), aggregometry detected hyper reactivity at the lowest agonist dilutions in 6/10 individuals¹⁶; this initial observation was later on confirmed in a group of 100 individuals using the same criteria¹⁷. Other studies that report a high prevalence of platelet hyper aggregability do not meet all criteria for the strict diagnosis of SPS. For the most part these studies have concomitant diseases that may induce acquired abnormal platelet reactivity^{8,18}. In conclusion, the prevalence of SPS in the general population has not been studied. In the subgroup of individuals with clinical suggestion of primary thrombophilia, close to halve the patients show platelet hyperaggregability. Larger studies must be done in different populations to corroborate these findings.

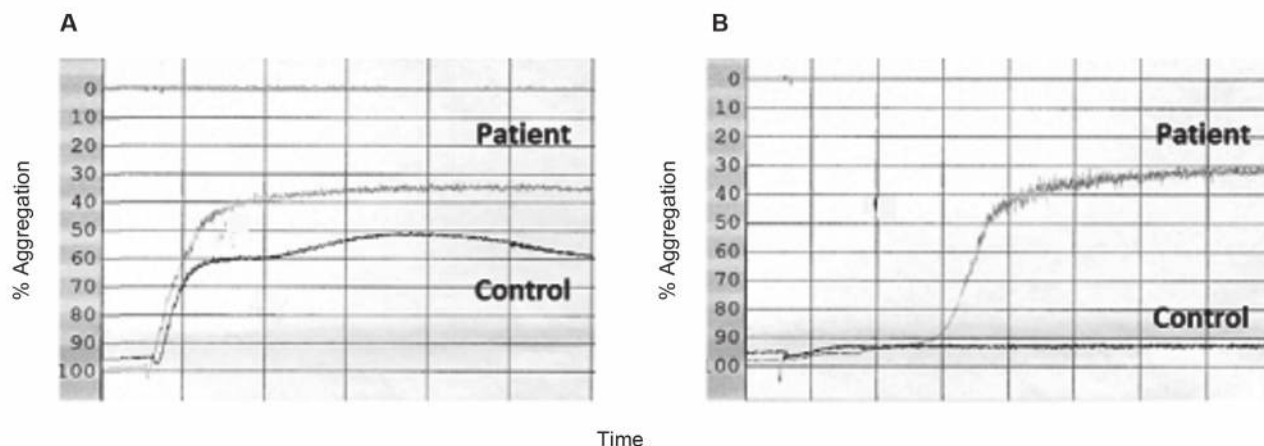


Figure 1. Platelet aggregometry using epinephrine at the standard concentration 1 μ M (A), or with progressive dilutions 0.5 μ M (B). Curves depict percent aggregation for patient or control platelet rich plasma. At the lower concentration of epinephrine only patient platelets aggregate (70%), while control platelets remain below 10% aggregation. For reference: routine platelet aggregation for platelet function studies is carried out using 10 μ M of either ADP or epinephrine.

REFERENCES

- Holiday PL, Mammen E, Gilroy J., Sticky platelet syndrome and cerebral infarction in young adults. Presented at the Ninth International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation; 1983 (abstract). Phoenix, Arizona. *Circulation* 1983 (suppl).
- Mammen EF, Barnhart MI, Selik NR, Gilroy J, Klepach GL., Sticky platelet syndrome: A congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis?. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch.* 1988;115(3):361-5.
- Mammen EF. Ten years experience with the "sticky platelet syndrome". *Clin Appl Thromb Hemost* 1995; 1:66-72
- Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Sem Thromb Hemostasis* 1999; 25:361-365
- Ruiz-Argüelles GJ, Alarcón-Urdaneta C, Calderón-García J, Ruiz-Delgado GJ. Primary thrombophilia in México VIII: Description of five kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Rev Hematol Mex* 2011; 12 (2): 73-78.
- Randhawa S, Van Stavern GP. Sticky platelet syndrome and anterior ischaemic optic neuropathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:779.
- Bojalian MO, Akingba AG, Andersen JC, et al. Sticky platelet syndrome: an unusual presentation of arterial ischemia. *Ann Vasc Surg* 2010;24:691.e1.
- Bick RL., Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998; 4:77-81.
- Mazurov AV, Khaspekova SG, Yakushkin VV, Khachikyan MV, Zyuryaev IT, Ruda MY. Spontaneous platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome. *Bull Exp Biol Med.* 2013 May;155(1):89-91.
- Hernández HD, Villa R, Murillo BLM, y col. Hiperagregabilidad plaquetaria y síndrome de plaquetas pegajosas (SPP) en eventos vasculares cerebrales en jóvenes. *Rev Hematol Mex* 2002;3:19.
- Refaai MA, Frenkel E, Sarode R. Platelet aggregation responses vary over a period of time in healthy controls. *Platelets.* 2010;21(6):460-3.
- Yee DL, Sun CW, Bergeron AL, Dong JF, Bray PF. Aggregometry detects platelet hyperreactivity in healthy individuals. *Blood,* 2005;106(8):2723-729.
- Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Camacho-Alarcón C, Reyes-Núñez V, Moncada-González B, Valdés-Tapia P, León-Montes N, Ruiz-Delgado GJ. Primary thrombophilia in Mexico IX: The glycoprotein IIIa PLA1/A2 polymorphism is not associated with the sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012 Jun 29. [Epub ahead of print]
- Kubisz P, Ivanková J, Škereová M, Staško J, Holý P. The prevalence of the platelet glycoprotein VI polymorphisms in patients with sticky platelet syndrome and ischemic stroke. *Hematology.* 2012;17(6):355-62.
- Kubisz P, Bartosova L, Ivankova J, Holly P, Skerenova M, Pullmann R. Gas6 Protein Associated With Sticky Platelet Syndrome? *Clin Appl Thromb Hemost.* OnlineFirst, published on August 19, 2009 as doi:10.1177/1076029609345687.
- Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Cruz-Cruz D, Esparza-Silva L, Reyes-Aulis MB. Primary thrombophilia in Mexico III: A prospective study of the sticky platelet syndrome *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002;8(3):273-7.
- Ruiz-Argüelles GJ, González-Carrillo ML, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Estrada-Gómez R, Valdés-Tapia P, Parra-Ortega I, Porras-Juárez A.: Trombophilia primaria en México, parte VI: Falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas. *Gac Méd Méx* 2007;143:317-22.
- Rubenfi re M, Blevins RD, Barnhart M, Housholder S, Selik N, Mammen EF. Platelet hyperaggregability in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1986;57:657-60.

ETIOLOGY AND PATHOLOGY OF THE SPS. CLINICAL SYMPTOMS, POSSIBLE DEFECTS RESPONSIBLE FOR THE DISORDER AND PATIENT REGISTER

The sticky platelet syndrome (SPS) is a thrombophilic thrombocytopathy with familial occurrence and autosomal dominant trait, defined by increased in vitro platelet aggregation in response to low concentrations of 2 platelet agonists - adenosine diphosphate (ADP) and / or epinephrine (EPI).^{1,2} According to laboratory findings, 3 distinct types (hyperaggregability to ADP and EPI - type I, to EPI alone - type II, to ADP alone - type III) can be identified.¹⁻³ Due to the limited published data (mostly case reports or case series) the prevalence of the syndrome in general population is not known. But, as shown by Bick, SPS is relatively frequent among patients with thrombotic events unexplained by common acquired and inherited thrombophilias [3]. Although in the initial reports SPS was found to be an isolated hemostatic defect, with the increased number of affected individuals combinations with other inherited or acquired thrombophilic disorders have been reported.⁴ Clinically, the syndrome is characterized by thrombotic events, both venous and arterial (though arterial, namely stroke and coronary syndromes, prevail), and pregnancy-associated complications (fetal growth retardation, fetal loss) in women. Interestingly, both arterial and venous thrombosis could occur in the same patient. Although the clinical symptoms of SPS are in general similar to thromboembolism from other causes, certain distinct features could be identified: the first thrombotic event usually occurs in young individuals (< 40 years, even in children) without prominent acquired risk factors, rather frequently in atypical localization (e. g. retinal veins, cerebral sinuses), thrombosis may reoccur despite of adequate anticoagulant treatment (vitamin K antagonists), and some family members - both men and women - in several generations may be affected. Several authors recognized an association between stressful situations and thrombotic events. In women, the first thrombotic event is usually associated with pregnancy or the use of hormonal contraception. Although the hereditary nature of SPS is well documented by several family studies,^{5,6} the exact genetic defect has not been identified so far. Hypothetically, abnormalities of platelet receptors or regulatory proteins involved in platelet activation and aggregation were labeled as a possible cause. Several of

them - GPIIb/IIIa HPA-1 polymorphism, Gas6 c. 834+7G>A polymorphism, and various GP6 polymorphisms among others - have been evaluated in recent years. In general, all studies failed to prove any of these mutations to be a single genetic defect responsible for SPS and did not find a consistent relation to SPS and its types. In a case of GPVI, 3 SNPs appeared to be more frequent in patients with SPS (rs1671153, rs1654419, rs1613662), particularly among those with SPS type II and in whom the syndrome manifested by venous thromboembolism or fetal loss.⁷ Thus, although not the underlying disorder, these polymorphisms could have a modulating effect on the clinical presentation of the syndrome. The observed discrepancy in genetic studies as well as laboratory heterogeneity of SPS might suggest a multifactorial genetics, similarly to some other hemostatic disorders. Furthermore, it is important to bear in mind that platelet hyperaggregability to natural agonists including EPI and ADP was described in several acquired disorders, such as complex metabolic (diabetes mellitus, atherosclerosis) and inflammatory (sepsis, systemic immune diseases) disorders.^{8,9} Therefore, further complex studies focused on individuals not likely to be affected by aforementioned disorders - young adults and children - are needed for the deeper understanding of the syndrome's genetics. The aim of the lecture is to summarize present knowledge on the clinical symptoms and etiology of SPS and to document distinct clinical and pathological features of the syndrome on the author's own cohort of more than 300 cases.

Acknowledgement:

The work was supported by grant APVV-0222-11 and CEVYPET (ITMS: 26220120053) which is co-financed from EC sources and European Social Fund.

REFERENCES

1. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1999; 25 (2): 361-365.
2. Cesarman-Maus G. Myths and reality of the sticky platelet syndrome. *Rev Hematol Mex* 2011; 12 (2): 55-56.
3. Bick RL. Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998; 4 (2): 77-81.

4. Chaturvedi S, Dzieczkowski JS. Protein S deficiency, activated protein C resistance and sticky platelet syndrome in a young woman with bilateral strokes. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9 (2): 127-30.
5. Ruiz-Argüelles GJ, Alarcón-Urdaneta C, Calderón-García J, Ruiz-Delgado GJ. Primary thrombophilia in México VIII: Description of five kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Rev Hematol Mex* 2011; 12 (2): 73-78.
6. Simonová R, Bartosova L, Chudy P, Stasko J, Rumanova S, Sokol J, Kubisz P. Nine Kindreds of Familial Sticky Platelet Syndrome Phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013; 19 (4): 395-401.
7. Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2013
8. Ferreiro JL, Gómez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2010; 7 (4): 251-9.
9. Bergmeier W, Wagner DD. Inflammation. In: Michelson AD (ed.): *Platelets*. Second Edition. Elsevier Inc., Oxford, UK, 2007, p. 713-726. ISBN: 978-0-12-369367-9.

TREATMENT OF THE SPS

Introduction: The sticky platelet syndrome (SPS) is a common cause of thrombosis. There are no prospective studies concerning treatment.

Objective: To analyze changes in platelet hyperaggregability of SPS patients given antiplatelet drugs and to assess its association with re-thrombosis.

Methods: Fifty-five patients with a history of thrombosis and SPS phenotype were prospectively studied, before and after treatment with aspirin and / or clopidogrel.

Results: Patients were followed for 1 to 129 months, median 13. Forty received aspirin, 13 aspirin + clopidogrel and 2 only clopidogrel. The platelet aggregation response to adenosine diphosphate and epinephrine significantly diminished after treatment and only two developed another thrombosis, 52 and 259 months after starting therapy, the freedom from rethrombosis rate of the patients being 96.4% at 129 months.

Conclusion: By using antiplatelet drugs the platelet hyperreactivity of patients with the SPS phenotype was reverted; this translated into a substantial decrease of the re-thrombosis rate.

REFERENCES

1. Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Hernández-Reyes J, Vargas-Espinosa J, García-Chávez J, Rosales-

Padrón J, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ.: Primary thrombophilia in México X: A prospective study of the treatment of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013, *In the press*

2. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Cruz-Cruz D, Reyes-Aulis MB.: Primary thrombophilia in México III. A prospective study of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002, 8:273-7.
3. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdés-Tapia P, Gómez-Rangel JD, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J. Primary thrombophilia in Mexico. V. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol* 2005; 78: 21-6.
4. Ruiz-Argüelles GJ, González-Carrillo ML, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Estrada-Gómez R, Valdés-Tapia P, Parra-Ortega I, Porras-Juárez A.: Trombofilia primaria en México, parte VI: Falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas. *Gac Méd Méx* 2007; 143:317-22.
5. Ruiz-Argüelles GJ, Alarcón-Urdaneta C, Calderón-García J, Ruiz-Delgado GJ.: Primary thrombophilia in México VIII: Description of five kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Rev Hematol Méx* 2011; 12:73-78.
6. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Camacho-Alarcón C, Reyes-Núñez V, Moncada-González B, Valdés-Tapia P, León-Montes N, Ruiz-Delgado GJ. Primary thrombophilia in Mexico IX: The glycoprotein IIIa PLA1/A2 polymorphism is not associated with the sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012 Jun 29. [Epub ahead of print]
7. Moncada B, Ruiz-Argüelles GJ, Castillo-Martínez C.: The sticky platelet syndrome. *Hematology*. 2013 Feb 19. [Epub ahead of print]

Linfoma no Hodgkin con presentación testicular. A propósito de un caso pediátrico

Adela López, Óscar González-Llano, Ana C Ramírez, Madia Corolla, David Gómez-Almaguer, Yuridia Alvarado

RESUMEN

Los linfomas no Hodgkin son, junto con el linfoma de Hodgkin, la tercera causa de cáncer en niños. Puesto que el daño a los testículos, como manifestación inicial, es excepcional en pacientes pediátricos no suele considerarse como diagnóstico diferencial en niños con tumor testicular. Se comunica el caso de un niño de cinco años de edad que fue llevado a consulta debido al aumento de tamaño del testículo izquierdo, sin otros síntomas o signos. Se le realizó orquiectomía por diagnóstico de linfoma linfoblástico de células B con los siguientes marcadores positivos: CD20, TdT, CD34 y PAX5. Se descartó la infiltración al sistema nervioso central y médula ósea y se determinó que el paciente se encontraba en estadio II del sistema de estadiaje del Hospital San Judas en Memphis, Estados Unidos. El tratamiento indicado fue quimioterapia, con base en el esquema COG 5971, hasta ahora con excelentes resultados. El diagnóstico temprano es decisivo para obtener la curación.

Palabras clave: linfoma no Hodgkin, tumor testicular, infiltración extralinfática, niños.

Los linfomas no Hodgkin, o linfomas unicelulares, son un grupo de neoplasias malignas de tejido linfóide derivadas de células B o células T. Se caracterizan por su alta incidencia de afectación extra-

ABSTRACT

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and Hodgkin disease are the third cause of cancer in childhood. The testis involvement as an initial manifestation is rare at this age, so it is not usually considered as a differential diagnosis in children with testicular tumor. We present a five years old child with increase in size in left testicle, with no other symptoms. Orchiectomy was performed. The pathology report was positive for B-cell lymphoblastic lymphoma with the following markers CD10, TdT, CD34, PAX5. In the extension studies, infiltration in central nervous system and bone marrow was negative. We classified the disease as stage II of the staging system of St. Jude's Hospital. We started treatment with the COG 5971 protocol and obtained, until now, very good results. Good prognosis is related to a prompt diagnosis and therapeutic intervention.

Key words: No Hodgkin lymphoma, testicular mass, childhood, extralymphatic infiltration.

linfática y de órganos santuarios. En Estados Unidos se estima una incidencia de 800 casos nuevos por cada millón de habitantes. Junto con el linfoma de Hodgkin ocupa el segundo lugar en frecuencia de cáncer en niños, después de la leucemia aguda, y son responsables de 14% de las neoplasias malignas en niños.^{1,2} Sin embargo, en nuestro país la incidencia de linfomas no Hodgkin se estima en 5% de los casos de malignidad.³ La distribución de las diferentes variedades anatomopatológicas de linfomas no Hodgkin depende de la edad, raza y región geográfica, pero en general los más comunes en niños son los que derivan de las células B progenitoras, de estos, 40% de los casos corresponderán a linfoma Burkitt, 10% a linfomas anaplásicos, 10% a linfomas de células grandes y el restante 25 a 30% a linfoma linfoblástico de células T.⁴ A pesar de que esta enfermedad frecuentemente se inicia con infiltración a los órganos extralinfáticos, un lugar poco común al momento del diagnóstico son los testículos, con una incidencia menor a 3% de los casos^{5,6} y con predilección en adultos, sobre todo entre la quinta

Servicio de Hematología, Centro Universitario contra el Cáncer y Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL, México

Correspondencia: Dra. Adela López
Servicio de Hematología
Avenida Francisco I Madero y Gonzalitos s/n
64460 Monterrey, Nuevo León
dra.adela.lopez@gmail.com

Recibido: agosto 2013
Aceptado: septiembre 2013

Este artículo debe citarse como: López A, González-Llano O, Ramírez AC, Corolla M, Gómez-Almaguer D, Alvarado Y. Linfoma No Hodgkin con presentación testicular. A propósito de un caso pediátrico. Hematol Rev Mex 2013;14:154-157.

www.nietoeditores.com.mx

y octava década de la vida. Los tumores primarios de testículo son raros, representan 2% de los casos de masas sólidas en pacientes pediátricos y de éstos sólo 2% son de origen linfoide.

CASO CLINICO

Paciente masculino de cinco años de edad, con siete días de evolución de aumento de volumen del testículo izquierdo, sin otro síntoma acompañante. A la exploración física el testículo izquierdo se encontró de 5 cm de diámetro, de consistencia pétrea, no doloroso. El testículo derecho era normal. Inicialmente se trató con antibiótico por vía oral por diagnóstico presuntivo de orquiepididimitis. Una semana después, un ultrasonido testicular reportó aumento de volumen, microcalcificaciones e incremento del flujo vascular. Las determinaciones de alfa-proteína en 0.98 ng/mL y de hormona gonadotropina coriónica humana, fracción beta, en menos de 0.1 mUI/mL; es decir, dentro de límites normales. Con base en lo anterior se decidió la orquiectomía.

Los estudios de laboratorio previos a la cirugía se encontraron dentro de parámetros normales para la edad, con hemoglobina de 11.8 g/dL, leucocitos de 9.47 kg/dL, neutrófilos totales de 4.49K/dL y plaquetas de 484K/dL. Los exámenes bioquímicos no reportaron alteraciones hidroelectrolíticas, DHL en 196 UI/dL, función renal y hepática normales. Se realizó orquiectomía izquierda y la pieza retirada se envió al departamento de Patología (Figura 1). La inmunohistoquímica de los cortes histopatológicos reveló positividad para CD34, TdT, CD20 y PAX5, que fueron negativos para CD117, CD3 y CD1 alfa, compatible con linfoma linfoblástico de células B (Figura 2).

Entre los estudios efectuados para valorar el estadio, la tomografía axial computada de cuello, tórax y abdomen detectó adenopatías a nivel para-aórtico izquierdo, la mayor de 5.2 x 3.1 x 2.5 cm; inter-aortocava de 1.5 x 0.6 cm y cava-iliaca de 1.5 x 0.9 cm. El aspirado y la biopsia de médula ósea fueron negativos para infiltración y líquido cefalorraquídeo; esto se clasificó como estadio II del sistema de estadificación del Hospital San Judas (Memphis EUA) para niños con linfomas no Hodgkin.¹⁰

El tratamiento se inició inmediatamente después del diagnóstico, con el esquema de quimioterapia similar al del Children's Oncology Group A5971.¹¹ En la actualidad,

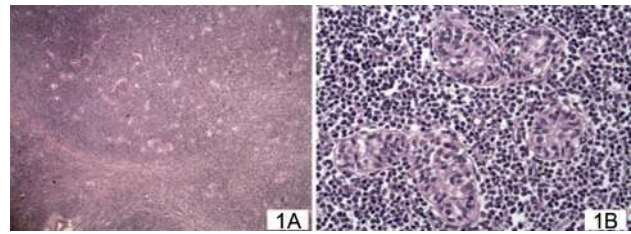


Figura 1. A) Imagen microscópica de tejido testicular que muestra infiltración difusa por células de tamaño intermedio que reemplazan el parénquima testicular con escasos conductos residuales. B) Acercamiento microscópico, se observa pérdida de la relación núcleo citoplasma con cromatina fina y presencia de nucléolo pequeño.

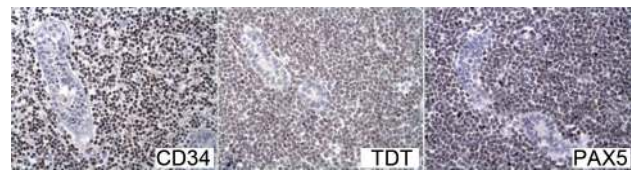


Figura 2. Los marcadores de inmunohistoquímica para CD34 y Tdt confirman el diagnóstico de linfoma linfoblástico y el linaje de célula B es confirmado con la positividad para PAX5.

el paciente continúa en tratamiento con remisión completa al terminar la fase de inducción.

DISCUSIÓN

La infiltración al testículo, como primera manifestación del linfoma no Hodgkin, es muy rara en niños; es más común en personas mayores de 50 años y suele relacionarse con estadios tardíos de la enfermedad.^{6,13} En pacientes pediátricos la afectación de este órgano al diagnóstico no se ha relacionado con daño a otros órganos; por lo tanto, no parece tener implicaciones en el pronóstico de la enfermedad.^{7,8,11} En términos generales, el aumento del volumen testicular a la edad de nuestro paciente no se relaciona con tumor, por ello la primera impresión fue de un proceso infeccioso o inflamatorio.

La incidencia de infiltración testicular por linfomas no Hodgkin es muy rara, se reporta en menos de 3% de todos los casos de linfoma y es responsable de 2% de todas las neoplasias testiculares; esto es lo que hace difícil sospecharlo para el médico de primer contacto. La mayoría tiene infiltración unilateral, como es el caso de nuestro paciente y se ha reportado 18% de afectación bilateral.¹⁶ En el diagnóstico diferencial se incluyen: procesos infecciosos, hidrocele, hernias inguinales, hematomas, quistes y otros

tumores no hematológicos, como el tumor de células germinales con una incidencia reportada de entre 50 y 70% y, en segundo lugar, el rabdomiosarcoma con 38%.¹⁷

Desde el punto de vista clínico no es posible tener certeza del origen, por eso es necesario practicar estudios complementarios que permitan llegar al diagnóstico. Al principio, el ultrasonido testicular es uno de los más solicitados y proporciona información de la masa tumoral sin ser invasivo; contribuye de manera importante a determinar la posible etiología.^{18,19} Otros estudios de gabinete útiles de considerar antes de practicar una biopsia son la resonancia magnética, que ofrece una alta sensibilidad para diferenciar procesos benignos de malignos.²⁰ También se recomienda solicitar, en caso de sospecha de malignidad, la medición de las concentraciones séricas de alfa feto proteína, para diagnosticar un tumor de células germinales. En niños con diagnóstico de linfomas no Hodgkin testicular se ha discutido el papel de la biopsia testicular y la orquiectomía, sobre todo en los que tienen afectación bilateral porque la repercusión social y física es importante para el paciente. La decisión acerca de cuál de estos procedimientos debe practicarse depende del grado y tipo de afectación al momento del diagnóstico. En los últimos 20 años se han diseñado nuevas técnicas para la menor invasión al paciente y poder preservar el testículo. La biopsia guiada por ultrasonido ha sido efectiva para el diagnóstico y con mínimos efectos secundarios durante el procedimiento.²¹ Dalle y colaboradores describieron una serie de casos de 24 pacientes con linfoma no Hodgkin e infiltración al testículo al diagnóstico, de los que nueve se diagnosticaron mediante biopsia y cinco mediante orquiectomía, sin diferencia en la supervivencia entre ambos grupos.⁷ Esto hace suponer que la mejor opción para el paciente es la preservación del testículo; sin embargo, debido a que es un órgano santuario para tratar la enfermedad se requieren dosis altas de quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, no se cuenta con estudios comparativos en niños que permitan con certeza recomendar alguna de estas dos opciones por lo que cada caso debe individualizarse. En nuestro caso, se optó por la orquiectomía porque la masa infiltraba más de 90% del tejido testicular y las características orientaban a malignidad; sin embargo, la sospecha de linfoma no se consideró de primera intención.

Se han descrito varias opciones de tratamiento que dependen del subtipo de linfomas no Hodgkin y del estadio del padecimiento. El tratamiento utilizado en el paciente

motivo de esta comunicación fue un esquema similar al aplicado a pacientes con leucemia linfoblástica aguda. La evidencia indica que con esta estrategia se consigue una alta tasa de respuesta y supervivencia libre de enfermedad; por eso hoy es el tratamiento de elección.^{7,11,23} Este esquema consiste en una etapa de inducción con cuatro medicamentos, revaloración al final de la inducción y, posteriormente, completar 24 meses de tratamiento con dosis altas de metotrexato. Las variaciones en este esquema son mínimas de un grupo a otro; sin embargo, sigue discutiéndose si debe o no incluirse la radioterapia. En la última década, el grupo alemán ha investigado la eliminación profiláctica de la radiación al sistema nervioso central y la radioterapia dirigida a eliminar el tumor residual. En el protocolo NHL-BFM 75 esta terapia estaba restringida a tumores residuales; sin embargo, en el último protocolo del 2000 NHL-BFM 90²³ la radiación se omitió por completo y se obtuvieron tasas de supervivencia global de 90% a cinco años. Otro estudio más reciente (2012) del Children's Oncology Group¹¹ reportó supervivencia libre de enfermedad de 90% y global de 96% sin utilizar radiación profiláctica al sistema nervioso central; por eso hasta hoy la radioterapia craneal no parece ser necesaria para evitar la infiltración.

La radiación al testículo es otro punto de controversia; en adultos está debidamente establecida la radiación contralateral al testículo sano porque a esa edad la tasa de recidiva es muy alta; sin embargo, en los niños, por los efectos secundarios a largo plazo⁶ se discute esta opción de tratamiento.^{7,8,21} Existen pocas evidencias relacionadas con la radioterapia al testículo contralateral en estos niños, lo publicado sugiere que puede ser suficiente con la quimioterapia intensiva y los protocolos descritos, que incluyen dosis altas de metotrexato sin radioterapia. Esto parecería ser suficiente para erradicar la enfermedad en este órgano santuario y lograr tasas de supervivencia global de 87%.⁷ En nuestro paciente no se consideró necesario radiar el testículo sano.

En niños, el linfoma no Hodgkin con afectación del testículo es raro, pero esto no le confiere un mal pronóstico a la enfermedad, sobre todo en el caso que se expuso, cuando el diagnóstico se establece rápidamente. El plan de tratamiento debe orientarse con el propósito de disminuir la posibilidad de mayor invasión linfomatosa, con la idea de minimizar los efectos secundarios al paciente y preservar la función del órgano afectado.

REFERENCIAS

1. Ries LA, Smith MA, Gurney JG. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute 1999;179.
2. Li J, Trevor D, Thompson BS. Cancer incidence among children and adolescent in the Unites States 2001-2003. *Pediatrics* 2008;6:el470-el477.
3. Ramírez A. Principales tipos de cáncer diagnosticados en la Unidades Médicas Acreditadas (UMA) de la Secretaría de Salud, para la atención de niños y adolescentes con cáncer en 2007 y 2008. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia.
4. Termuhlen A, Gross T, Park J. Overview of pediatric non-Hodgkin lymphoma. *FALTAN DATOS*
5. Garcia VA, Alobeid B, Traina MJ, et al. Isolated Primary Testicular B Lymphoblastic Lymphoma: An unusual presentation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:e88-e90.
6. Larrange JL, Ramaioli A, Theodore Ch. Non-Hodgkins lymphoma of the testis: A retrospective study of 84 patients treated in the French anticancer centres. *Annals of Oncology* 2001;12:1313-1319.
7. Dalle JH, Mechinaud F, Michon J, et al. Testicular disease in childhood B-cell Non. Hodgkins lymphoma. The French Society of Pediatric Oncology experience. *J Clin Oncol* 2001;19:2397-2403.
8. Kellie SJ, Pui CH, Murphy SB. Childhood Non-Hodgkins Lymphoma involving the testis: clinical features and treatment outcome. *J Clin Oncol* 1989;7:1066-1077.
9. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJM. Lymphoblastic lymphoma. *Critical Reviews in oncology/Hematology* 2011;79:330-343.
10. Rivera Luna R. Linfoma linfoblástico. *Protocolos técnicos. Cáncer en niños*. México: Editores Mexicanos, 2010;119-127.
11. Termuhlen A, Smith Lynett, Perkins S. Outcome of newly diagnosed children and adolescents with localized lymphoblastic lymphoma treated on children's oncology group trial A5971: A report from Children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2010;59:1229-1233.
12. Haddy TB, Sandlund JT, Magrath IT. Testicular involvement in young patients with non-Hodgkins lymphoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988;10:224-229.
13. Koukourakis G, Kouloulas V. Lymphoma of the testis as primary location: tumor review. *Clin Trans Oncol* 2010;5:321-325.
14. Bujons A, Sfulcini C, Pascual M. Prepubertal testicular tumors and efficacy of testicular preserving surgery. *BJU International* 2010;107:1812-1815.
15. Kumari M, Husain N, Babu S. Bilateral primary B-cell lymphoma of testis in a three years old male child. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2010;53:181-182.
16. Mousa A, Abbadi A, Hattab E. Primary testicular and paratesticular lymphoma. A restrospective clinicopathologic study of 34 cases with emphasis on differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1040-1046.
17. Nogueira F, Petrilli S, Macedo D. Testicular tumors in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:87-92.
18. McDonald M, Reed A, Tran P. Testicular tumor ultrasound characteristics and association with histopathology. *Urol Int* 2012;89:196-202.
19. Wang W, Gong ZH, Dai YT. Value of ultrasonography in the diagnosis and differential diagnosis of testicular tumor. *National Journal of Andrology* 2007;13:424-427.

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@clinicaruiz.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, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen 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. Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) Material y método. Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente

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

- c) Resultados. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) Discusión. Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga 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 transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Revista de Hematología se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: gruiz1@clinicaruiz.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.

Hematologia 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