



EDITORIAL

- 149 **Reflexiones sobre cómo reflexionar**
Alejandro Ruiz-Argüelles
- 151 **Lealtad en medicina**
Arnoldo Kraus

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 153 **Alternativas terapéuticas a las transfusiones de sangre en pacientes graves**
Manuel Blas Gallardo-García, Fernando Gallardo-Pedrajas, María José Cabra-Bellido, Pilar Sánchez-Gallegos, José Antonio Bondía-Navarro
- 165 **Tratamiento con hidroxiurea en niños con drepanocitosis. Resultados preliminares**
Leslie González, María A. Sánchez, Carmen L. Insausti
- 172 **Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños**
Leonardo Verduzco-Rodríguez, Haydeé Cristina Verduzco-Aguirre, Benjamín López-Ariza

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 177 **Mutaciones del módulo FLT3 en leucemia aguda mieloblástica**
Jorge Cuervo-Sierra, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-Almaguer
- 185 **El sistema hematopoyético ante una anemia crónica grave: análisis y reflexiones sobre un modelo experimental**
Héctor Mayani
- 195 **Síndrome de HELLP, diagnóstico y tratamiento**
César Homero Gutiérrez-Aguirre, Julio Alatorre-Ricardo, Olga Cantú-Rodríguez, David Gómez-Almaguer

CASOS CLÍNICOS

- 201 **Tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström con R-CHOP. A propósito de un caso**
Luis G. Ramón-Rodríguez, Gelquin Musteliet-Celza, Onel Ávila-Cabrera, Leslie González-Pinedo, Adys Gutiérrez-Díaz, Carlos Hernández-Padrón

VOCES DE MÉDICOS Y PACIENTES

- 207 **Lo que el hematólogo no debe ignorar de Economía**
J. Alejandro Limón-Flores

Revista de Hematología

Volumen 13, octubre-diciembre, 2012

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

Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

VICEPRESIDENTE

Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH

SECRETARIA

Aurora DE-LA-PEÑA-DÍAZ

TESORERA

Adolfina BERGES-GARCÍA

VOCAL DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

Gabriela CESARMAN-MAUS

VOCAL DE ADMISIÓN

Ignacio AGUIRRE-AGUIRRE

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

- 149 **Reflexiones sobre cómo reflexionar**
Alejandro Ruiz-Argüelles
- 151 **Lealtad en medicina**
Arnoldo Kraus

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 153 **Alternativas terapéuticas a las transfusiones de sangre en pacientes graves**
Manuel Blas Gallardo-García, Fernando Gallardo-Pedrajas, María José Cabra-Bellido, Pilar Sánchez-Gallegos, José Antonio Bondía-Navarro
- 165 **Tratamiento con hidroxiurea en niños con drepanocitosis. Resultados preliminares**
Leslie González, María A. Sánchez, Carmen L. Insausti
- 172 **Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños**
Leonardo Verduzco-Rodríguez, Haydeé Cristina Verduzco-Aguirre, Benjamín López-Ariza

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 177 **Mutaciones del módulo FLT3 en leucemia aguda mieloblástica**
Jorge Cuervo-Sierra, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-Almaguer
- 185 **El sistema hematopoyético ante una anemia crónica grave: análisis y reflexiones sobre un modelo experimental**
Héctor Mayani
- 195 **Síndrome de HELLP, diagnóstico y tratamiento**
César Homero Gutiérrez-Aguirre, Julio Alatorre-Ricardo, Olga Cantú-Rodríguez, David Gómez-Almaguer

CASOS CLÍNICOS

- 201 **Tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström con R-CHOP. A propósito de un caso**
Luis G. Ramón-Rodríguez, Gelquin Mustelier-Celza, Onel Ávila-Cabrera, Leslie González-Pinedo, Adys Gutiérrez-Díaz, Carlos Hernández-Padrón

VOCES DE MÉDICOS Y PACIENTES

- 207 **Lo que el hematólogo no debe ignorar de Economía**
J. Alejandro Limón-Flores

CONTENTS

EDITORIAL

- 149 **Reflections on how to make reflections**
Alejandro Ruiz-Argüelles
- 151 **Loyalty in medicine**
Arnoldo Kraus

ORIGINAL ARTICLES

- 153 **Treatment alternatives to blood transfusion in critically ill individuals**
Manuel Blas Gallardo-García, Fernando Gallardo-Pedrajas, María José Cabra-Bellido, Pilar Sánchez-Gallegos, José Antonio Bondía-Navarro
- 165 **Treatment with hydroxyurea in children with sickle cell disease. Preliminary results**
Leslie González, María A. Sánchez, Carmen L. Insausti
- 172 **Hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in children**
Leonardo Verduzco-Rodríguez, Haydeé Cristina Verduzco-Aguirre, Benjamín López-Ariza

REVIEW ARTICLES

- 177 **FLT3 domain mutations in acute myelogenous leukemia**
Jorge Cuervo-Sierra, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-Almaguer
- 185 **The hematopoietic system in chronic, severe, anemia. Analysis and reflections of an experimental model**
Héctor Mayani
- 195 **Diagnosis and treatment of HELLP syndrome**
César Homero Gutiérrez-Aguirre, Julio Alatorre-Ricardo, Olga Cantú-Rodríguez, David Gómez-Almaguer

CLINICAL CASE

- 201 **Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with R-CHOP. Report of a case**
Luis G. Ramón-Rodríguez, Gelquin Mustelier-Celza, Onel Ávila-Cabrera, Leslie González-Pinedo, Adys Gutiérrez-Díaz, Carlos Hernández-Padrón

VOICES OF DOCTORS AND PATIENTS

- 207 **What the hematologist should not ignore of economics.**
J. Alejandro Limón-Flores

Reflexiones sobre cómo reflexionar

Alejandro Ruiz-Argüelles*

En este número se publica un artículo de Verduzco-Rodríguez, Verduzco-Aguirre y López-Ariza, a propósito de la baja prevalencia de hiperploidia en 40 casos consecutivos de leucemia linfoblástica pediátrica en un hospital del estado de Veracruz.¹ La conclusión de los autores para explicar esta aparente discrepancia se centra en dos vertientes: una es la posibilidad de que los casos hiperdiploides sufran un proceso de selección natural negativa por tener mayor mortalidad temprana, antes de recibir atención médica; la otra, que las infecciones frecuentes en zonas de alta marginación juegan un papel protector en contra de las formas hiperdiploides de la leucemia aguda linfoblástica (de buen pronóstico), que así permiten la mayor prevalencia de las formas de más alto riesgo. Si bien es posible que una forma más agresiva de enfermedad pudiese detonar la búsqueda de atención médica más oportuna, una y otra explicaciones son un tanto controversiales, porque el primer escenario presupone que, como resultado de la falta de atención médica temprana, mueren primero los casos de menor riesgo, mientras que sobreviven los más graves.

Para poder sustentar las conclusiones, los autores podrían tatar de responder las interrogantes que se antojan más obvias; en primera instancia, preguntas de carácter sociodemográfico: ¿todos los 40 casos provienen de zonas

marginadas? ¿Se documentan muertes de niños por causas desconocidas en sus lugares de origen? ¿Se registran más infecciones en esas zonas que en otras del estado o del país? ¿Son tan diferentes las condiciones ambientales en la zona de influencia del Hospital Regional de Río Blanco de las que prevalecen en el resto del país, en Brasil o en Costa Rica, donde las hiperploidias se han descrito en 30 a 39% de los casos?

Una cuestión de carácter biológico que sería muy importante conocer es la curva de supervivencia de los niños con leucemia aguda linfoblástica atendidos en el Hospital Regional de Río Blanco. Si en realidad la prevalencia de casos hiperploides fuera tan baja, sería esperable que la supervivencia global del padecimiento fuera notablemente menor que en otros nosocomios del país y, por último, sería muy conveniente poder conciliar el hallazgo de una proporción de casos diploides semejante a la descrita en otras instituciones mexicanas, coexistiendo con un aumento notable de los casos pseudodiploides. Tal parece que las formas hiper e hipodiploides se reducen, por cualquier mecanismo, para dar lugar al aumento en la frecuencia de las formas pseudodiploides, pero sin afectar la proporción de los casos con cariotipo normal. Difícil de conciliar también, desde el punto de vista biológico, es el dato de que en la inmensa mayoría (87%) de los casos de esta serie se encontró el inmunofenotipo de precursores de células B, que es el que en todo el mundo está estrechamente asociado con hiperploidias.²

La última pregunta, que quizás debió ser la primera, es de índole meramente técnica; ¿puede asegurarse que el cariotipo con bandas GTG es un método suficientemente sensible para detectar todos los casos de hiperploidias? O, dicho de otra manera, ¿realmente son tan escasos los casos con hiperploidias o estamos frente a un problema de resultados negativos falsos? El cariotipo convencional, en

* Director General. Laboratorios Clínicos de Puebla. Clínica RUIZ. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

Correspondencia: aruiz@clinicaruiz.com

Este artículo debe citarse como: Ruiz-Argüelle A. Reflexiones sobre cómo reflexionar. Rev Hematol Mex 2012;13(4):149-150.

www.nietoeditores.com.mx

cualquiera de sus variantes, tiene limitaciones inherentes a su naturaleza, tanto por depender de que se reproduzcan *in vitro* ciertas condiciones, como de la gran participación del ojo, la destreza y experiencia humana. Es factible que la misma proclividad de las células hiperploides a la apoptosis impida o reduzca la probabilidad de encontrarlas.

La cuantificación del ADN nuclear total, por citometría de flujo, es un método más objetivo y sensible para detectar aneuploidias y su aplicación en diversas neoplasias ha demostrado su superioridad al cariotipo para este propósito.³ Recientemente, el empleo de arreglos de polimorfismos de un solo nucleótido ha mostrado que hasta en 80% de los casos de leucemia linfoblástica pediátrica pueden detectarse anomalías cromosómicas no registradas por el cariotipo convencional.² Estos datos apoyan la posibilidad de que el hallazgo central del artículo no tenga una explicación biológica o sociodemográfica, sino que sea

resultado de la elección de un procedimiento de laboratorio con limitaciones de sensibilidad.

El artículo de Verduzco, Verduzco y López Ariza, ciertamente, nos invita a reflexionar acerca de cómo debemos reflexionar.

REFERENCIAS

1. Verduzco-Rodríguez L, Verduzco-Aguirre HC, López-Ariza B. Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños. *Hematología* 2012; 13(4):172-176.
2. Paulsson K, Forestier E, Lilljebjörn H, Heldrup J, Behrendtz M, Young BD, Johansson B. Genetic landscape of hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Nat Acad Sci USA* 2010;107:212719-24.
3. Ruiz-Argüelles A. Flow Cytometry in the clinical laboratory. Principles, applications and problems. *Clinica Chimica Acta* 1992;211:S13-S27.

Lealtad en medicina

Arnoldo Kraus*

La medicina contemporánea afronta muchos retos. Algunos son externos (seguros médicos, abogados en busca de demandas, compañías farmacéuticas), otros provienen de conductas equivocadas (mayor atención a la tecnología médica, sumisión a pautas no éticas en la medicina privada), y otros agravantes emergen por las modificaciones en los intereses del médico, entre ellos, la fidelidad hacia el enfermo.

La fidelidad, para muchos, sinónimo de lealtad, es un principio ético y una gran cualidad. En las relaciones interpersonales, la lealtad, *per se*, es sana: las personas se construyen y construyen cuando ejercen ese principio (me refiero, por supuesto, a acciones morales, no a actos inmorales, como ser leal a un terrorista o a la mayoría de los políticos mexicanos).

En medicina, la relación entre médico y paciente debe estar coronada por esa cualidad. De no ser así, no sólo es inadecuada, sino que suele asociarse con malas prácticas, siempre lejanas a la fidelidad. Vínculos insanos con colegas, hospitales, industria farmacéutica, o sesgos no éticos en la elaboración de protocolos de investigación son algunos ejemplos. “Lealtad por la lealtad misma”, frase utilizada por Miguel de Unamuno en su novela, *Paz en la guerra*, sintetiza el valor y la trascendencia de

la fidelidad, hacia uno mismo, hacia el otro, y, en el caso de la medicina, hacia el paciente.

Las personas leales pregonan virtudes éticas. No traicionan, colaboran, no abandonan, conocen los significados de la amistad. Cultivan, en suma, el espíritu. Tengo la impresión de que en muchos ámbitos sociales la fidelidad es una cualidad cada vez menos venerada y menos cultivada. La comercialización de la vida impone muchas exigencias a las personas. Priorizar lo material sobre lo humano es moneda corriente en nuestra época. En medicina, la situación es evidente y no requiere corroboración: la fidelidad del médico hacia el paciente disminuye sin cesar. Pesan más los atractivos y obligaciones externos. En la actualidad, la fidelidad del doctor hacia el paciente pertenece más al pasado que al presente.

La teoría, desde la ética médica, es transparente. Los médicos y las enfermeras deben priorizar los intereses de los pacientes sobre los propios y deben evitar conflictos entre factores externos (hospitales, compañías de seguros médicos, laboratorios clínicos) y el bienestar de los enfermos. Esa idea se resume en la palabra fidelidad. El médico debe ser leal al enfermo y no a otras fuentes. Lamentablemente, esa virtud decae cada vez más. Son dos las razones fundamentales para explicar la pérdida de la fidelidad.

1. Los programas educativos en las escuelas de medicina han descuidado mucho la enseñanza de la ética.
2. El auge de la tecnología médica y las recompensas económicas que devienen de su uso promueven la doble lealtad de los médicos.

Sin sustento ni argumentos éticos, el profesional es presa fácil de las prioridades de la medicina moderna y de los intereses de otras instancias. Nuevamente, dos ejemplos.

* Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

Correo electrónico: samuelweisman@gmail.com
Recibido: agosto 2012. Aceptado: septiembre 2012

Este artículo debe citarse como: Kraus A. Lealtad en Medicina.
Rev Hematol Mex 2012;13(4):151-152.

www.nietoeditores.com.mx

1. Muchos médicos prescriben vacunas sin conocer bien los escenarios. La reciente “epidemia” de la influenza tipo A (H1N1) condujo, en un principio, a vacunar a la población frágil; el tiempo demostró que esa acción fue equivocada y decenas de millones de vacunas acabaron refrigeradas o en la basura.
2. Algunos médicos, en ocasiones *motu proprio*, y en ocasiones contra su voluntad, son requeridos para dictaminar o actuar en situaciones complejas. Evaluar a presos políticos, diagnosticar la salud mental de (supuestos) criminales, ser médico en el ejército y torturar a un prisionero por orden militar, ejercer la medicina en cárceles donde se lleva a cabo la pena de muerte o trabajar para compañías aseguradoras son ejemplos donde los dobles estándares afloran: ética médica vs poder económico o político.

El ejercicio de la fidelidad atañe, también, a los conflictos de interés del médico. Los conflictos de interés más frecuentes son económicos. Ser dueño, o tener participación monetaria en laboratorios clínicos o servicios de rayos X atenta profundamente contra la fidelidad y contra la ética médica. No son pocos los galenos que mandan a sus pacientes a sus laboratorios, centros de fisioterapia o rayos X.

Aceptar invitaciones de compañías farmacéuticas para viajar o participar en congresos, muchas veces investidas

de grandes lujos, es inadecuado. Participar en proyectos de investigación, cuyos propósitos tengan más vínculos comerciales que científicos, es inadecuado. Los regalos, pequeños o grandes, de la industria farmacéutica, pueden también generar conflictos de interés ya que “invitan” al médico a prescribir sus fármacos. Aceptar dinero por reclutar pacientes para integrarlos en protocolos de estudios viola reglas éticas. Recibir dinero de la industria farmacéutica para hablar a favor de algún producto médico es nauseabundo.

Algunos estudios recientes han demostrado que los médicos jóvenes cultivan menos el aspecto humanitario de la medicina. Los valores morales que se intenta transmitir durante los primeros años de la formación se pierden conforme pasan los años. Otros estudios resaltan que en la actualidad muchos jóvenes médicos se preocupan demasiado por los beneficios económicos y poco por el enfermo.

Esas lacras provienen de la cada vez menor conciencia moral de la profesión médica. Las consecuencias son desalentadoras: el humanitarismo médico se ha erosionado. Retomar la idea de fidelidad, enseñarla, contagiarla, y sembrar la “lealtad por la lealtad” podría aminorar el declive de la profesión médica. Es imperativo forjar y diseminar una nueva ética médica. Una ética contestataria que responda contra las conductas externas que desasean el ejercicio médico.

Alternativas terapéuticas a las transfusiones de sangre en pacientes graves

Manuel Blas Gallardo-García,* Fernando Gallardo-Pedrajas,** Maria José Cabra-Bellido,*** Pilar Sánchez-Gallegos,**** José Antonio Bondia-Navarro¹

RESUMEN

Antecedentes: las anemias son las alteraciones hematológicas observadas con más frecuencia en pacientes graves ingresados a las unidades de cuidados intensivos. Las causas más frecuentes son las ferropénicas y las anemias por enfermedades crónicas. El tratamiento con hierro parenteral, con o sin eritropoyetina recombinante humana, como alternativa terapéutica a las transfusiones de sangre alogénicas, puede ser benéfico en estos pacientes y evitar las necesidades y complicaciones de las transfusiones sanguíneas.

Objetivo: evitar las transfusiones alogénicas de sangre y sus posibles complicaciones en pacientes graves y favorecer otras alternativas terapéuticas.

Pacientes y método: estudio retrospectivo efectuado en 167 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos; 150 de ellos recibieron tratamiento quirúrgico de su proceso de base (cáncer) y 17 pacientes sépticos, 11 de ellos intervenidos con urgencia debido al cuadro infeccioso grave (peritonitis, mediastinitis, celulitis, etc.) y 6 pacientes sépticos de causa médica (meningitis bacteriana por bacterias grampositivas y gramnegativas y hongos).

A todos los pacientes, a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos, se les realizó hemograma completo (fórmula y recuento celular), sideremia, ferritina, transferrina, índice de saturación de transferrina (IST) e índices eritrocitarios clásicos y puntuación del Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II). La muestra se desglosó en dos grupos: pacientes quirúrgicos (n = 150) y pacientes sépticos, médicos-quirúrgicos (n = 17; 6 y 11 respectivamente).

Resultados: se observó anemia (cifra de hemoglobina < 12.5 g/dL) en 60.4% de los pacientes, 89 pacientes quirúrgicos (89/150, 59.3%) y en 12 pacientes sépticos (12/17, 70.5%). En cuanto a severidad de la anemia en 18 pacientes fue grave (hemoglobina inferior a 10 g/dL) y 83 pacientes con anemia moderada (cifra de hemoglobina entre 10 y 12.4 g/dL). En el grupo de pacientes quirúrgicos, junto con los hallazgos analíticos de la anemia, también se observaron bajas concentraciones de hierro (sideremia) y niveles bajos de saturación de transferrina (SAT%) y normales o altos de ferritina sérica. En los pacientes sépticos, junto con la anemia referida, se encontraron cifras bajas de hierro, de SAT% y concentraciones muy elevadas de ferritina sérica en relación con el grupo quirúrgico (p < 0.0001).

A cuatro pacientes (tres post operados y uno con patología séptica) se les transfundieron concentrados de hematíes, con cifras de hemoglobina media pre-transfusional de 8.7 g/dL, sin ningún tipo de complicaciones posteriores a la transfusión.

Se indicó tratamiento ferroterápico (200 mg de hierro en perfusión continua, durante 90 minutos) a nueve pacientes quirúrgicos anémicos (9/89:10.1%) con muy bajas concentraciones de ferritina (ferritina media plasmática de 16±7 ng/mL) y con bajos niveles de SAT% (<20%) en 56.2% de los pacientes. Se observó mejoría de la cifra de hemoglobina después del tratamiento ferroterápico, del orden de 0.6 a 0.7 g/dL, y sin ningún tipo de complicaciones debidas al tratamiento.

En los pacientes sépticos, anémicos (12/17; 70.5%), con niveles bajos de SAT% (< 20 %) debido a concentraciones medias de ferritina sérica muy altas (476 ± 351 ng/mL) no se dio tratamiento ferroterápico.

Como otros hallazgos analizados, comentar las bajas concentraciones de hierro (<50 ng/dL) en los pacientes quirúrgicos (66.3%) y sépticos (75%), el déficit funcional de hierro (DFH: incapacidad para usar el hierro eficientemente para la eritropoyesis, a pesar de tener depósitos adecuados de hierro) en 19 y 66.7% de los pacientes quirúrgicos y sépticos, respectivamente y de anemia de tipo mixto (AF + AEC) en los pacientes anémicos intervenidos de su cáncer (26.9%) y en los pacientes sépticos (8.3%), de causa quirúrgica o médica. El APACHE II, la edad media y la estancia media de los pacientes sépticos fue significativamente mayor (p<0.0001) que la del grupo de pacientes quirúrgicos.

Fallecieron cuatro pacientes, dos en el grupo quirúrgico y dos en el grupo séptico, cuyo APACHE II y estancia media hospitalaria fue superior a la de los supervivientes.

Conclusiones: las anemias son un problema muy común en los pacientes graves ingresados en las unidades de cuidados intensivos, que suelen ser hipoproliferativas de tipo ferropénico (AF) o anemia de pacientes críticos (APC), hematológicamente similar a las anemias de las enfermedades crónicas (AEC). Como alternativa terapéutica a las transfusiones alogénicas de sangre el tratamiento ferroterápico por vía parenteral (con o sin eritropoyetina humana recombinante) puede prevenir o reducir las complicaciones y requerimientos de transfusión de los pacientes anémicos graves; se considera una opción terapéutica válida y correcta.

Palabras clave: anemias, transfusiones de hematíes, hierro.

ABSTRACT

Background: Anemias are blood disorders most often seen in critically ill patients admitted to intensive care units. The most frequent causes are the type iron deficiency and anemia of chronic disease. Parenteral iron therapy, with / without recombinant human erythropoietin as a therapeutic alternative to allogeneic blood transfusions can be beneficial in these patients, avoiding the need and complications of blood transfusion.

Objective: To prevent allogeneic blood transfusions (TSA) and post-transfusion complications in critically ill patients admitted to the ICU and to promote other alternative therapies.

Patients and methods: We studied 167 patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU), 150 of them underwent surgical treatment of his basic pathologic process (cancer) and 17 septic patients, 11 of them were operated urgently due to infections severe (peritonitis, mediastinitis, cellulitis ...) and 6 patients with medical septic etiology (bacterial meningitis caused by Gram. (+), Gram. (-), fungi).

All patients were being admitted to the unit, we made complete blood count (formula and cell count), serum iron, ferritin, transferrin, transferrin saturation index (TSI) and red cell index and performed classical score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II). The sample was split into two groups: surgical patients (n = 150) and septic patients (n = 17).

Results. Anemia (hemoglobin <12.5 g/dL) was found in 60.4% of all patients, 89 surgical patients (89/150, 59.3%) and 12 septic patients (12/17, 70.5%). The severity of anemia was 18 patients with severe anemia (hemoglobin < 10 g/dL and 83 patients with moderate anemia (hemoglobin between 10 and 12.4 g/dL). In the group of surgical patients, along with laboratory findings of anemia, was observed also low iron levels (serum iron), transferrin, transferrin saturation (SAT %) and low, normal or high serum ferritin.

In septic patients, referred with anemia, we found low levels of iron, transferrin, SAT%, and very high serum ferritin levels in relation to the surgical group. (p <0.0001). Four patients received transfusion of packed red blood cells, with mean hemoglobin pre-transfusion of 8.7 g/dL, without any post-transfusion complications. Ferrotherapeutic treatment was performed (200 mg of iron in continuous perfusion for 90 minutes) in 9 anemic surgical patients (9/89: 10.1%) with very low levels of ferritin (mean ferritin plasma 16 ± 7 ng / mL) and low SAT% (<20%) noting improvement in hemoglobin the order of 0.6 to 0.7 g/dL, without any complications to treatment.

No ferrotherapeutic treatment was performed in anemic septic patients, with low SAT% (<20%) with mean ferritin levels very high (476 ± 351 ng / mL). Other findings was the low iron levels in surgical patients (66.3%) and septic (75%), the presence of functional iron deficiency (FID) in 19% and 66.7 % of surgical and septic patients, respectively, and the presence of mixed type anemia (F.A + A.E.C) in anemic patients (26.9%) and septic patients groups (8.3%).

The APACHE II, the mean age and stay of septic patients was significantly higher (p<0.0001) than the group of surgical patients.

Four patients died, two in the surgical group and two in the septic group, who's APACHE II and mean hospital stay was greater than that of the survivors.

Conclusions: Anemia's are a very common problem in critically ill patients admitted to UCI's, basically iron deficiency anemia (A.F) or anemia of critically ill patients (A.P.C), hematologically similar to the anemia of chronic disease (A.E.C). As a therapeutic alternative to allogeneic blood transfusions (TSA), ferrotherapeutic treatment, (with / without recombinant human erythropoietin) can prevent or reduce the transfusion requirements in anemic patients admitted to the ICU, avoiding the needs and complications of red blood cells transfusion, considering this treatment a valid and correct therapeutic option.

Key words: Anemia. Red cell transfusions, Iron.

* Doctor en Medicina. Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga, España.

** Cirujano especialista en Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Regional Universitario de A Coruña.

*** Profesora titular de Cirugía. Facultad de Medicina. Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología, Universidad de Málaga.

**** Profesor titular de Cirugía. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

¹ Departamento de Medicina de Familia. Hospital Regional Universitario de A Coruña.

Correspondencia: Dr. Manuel Blas Gallardo García. Servicio de Cuidados Intensivos. UCI. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. Las palmeras del limonar 27-7º A. Málaga 29016 España. Correo electrónico: mbgallardogarcia@hotmail.com
Recibido: julio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Gallardo-García MB, Gallardo-Pedrajas F, Cabra-Bellido MJ, Sánchez-Gallegos P, Bondia-Navarro JA. Alternativas terapéuticas a las transfusiones de sangre en pacientes graves. Rev Hematol Mex 2012;13(4):153-164.

www.nietoeditores.com.mx

Las anemias son un problema común en los pacientes graves ingresados a las unidades de cuidados intensivos y es la alteración hematológica que con más frecuencia se observa en estas unidades, que llega a manifestarse en 60% de los pacientes y, si se toma a valores inferiores a 10 g/dL de hemoglobina, se observa en 35% de los pacientes ingresados.

Las causas más frecuentes de estas anemias hipoproliferativas son las anemias ferropénicas (A.F) y las anemias por enfermedades crónicas (AEC), bien por procesos inflamatorios, tumorales o infecciosos.¹⁻¹⁰

Estas observaciones llevaron a estudiar la prevalencia de anemia moderada (hemoglobina entre 10-12.4 g/dL) y anemia grave (hemoglobina <10 g/d), la valoración de las determinaciones analíticas del hemograma, hierro, ferritina, transferrina e índice de saturación de transferrina (IST), los índices eritrocitarios clásicos: volumen cor-

puscular medio (VCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), la puntuación del APACHE II a su ingreso y la estancia media en la unidad, en un grupo de pacientes quirúrgicos y de pacientes sépticos y valorar las indicaciones transfusionales ó bien utilizar otras opciones terapéuticas, como la administración de hierro por vía parenteral, para la corrección de estas anemias, evitando los problemas y complicaciones post-transfusionales.

Pacientes y grupos: Se estudian 167 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Universitario “Carlos Haya”, de Málaga, de los cuales, 161 pacientes fueron intervenidos, bien de forma programada de su proceso de base (cáncer n:150) y 11 pacientes intervenidos urgentemente por cuadro quirúrgico séptico (peritonitis, mediastinitis, celulitis,...) y 6 pacientes mas se estudiaron por procesos médicos sépticos graves (meningitis por Gram. (+), (-), hongos), (n:17).

La muestra se dividió en dos grupos:

Pacientes quirúrgicos, n: 150.

Pacientes sépticos, de etiología quirúrgica y/o médica, n: 17 (11/6 respectivamente).

Se excluyeron del estudio los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos ó hematológicos, con insuficiencia hepática, renal (aguda ó crónica agudizada), politraumatizados, embarazadas, con tratamiento anticoagulantes previos, con hemorragia activa con ó sin repercusión hemodinámica y en pacientes con desordenes malignos hematológicos.

Parámetros clínicos y analíticos: A todos los pacientes se les realizo a su ingreso en la unidad, hemograma completo (formula y recuento celular) y determinaciones de sideremia (hierro), ferritina, transferrina, índice de saturación de transferrina e índices eritrocitarios (VCM y CHCM) y se realizó la puntuación del APACHE II. Se calculó la estancia media de los pacientes, las indicaciones y necesidades de transfusión de sangre y el número de pacientes transfundidos, se valoraron las complicaciones posteriores a la transfusión y las alternativas terapéuticas que ofrecen al tratamiento de las anemias de los pacientes graves ingresados en unidades de terapia intensiva.

El punto de corte de la hemoglobina y de los rangos normales de hierro, ferritina, transferrina, saturación de la misma (SAT%) e índices eritrocitarios (VCM y CHCM) utilizados en esta investigación son los valores de referencia del laboratorio de nuestro hospital.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS v 14.0. Las variables cuantitativas se expresan como el valor medio más menos la desviación estándar (media \pm DE) de n valores o el error estándar de la media (media \pm sem).

Las variables cualitativas se expresan en forma de frecuencia y de porcentajes de incidencias (%) de n valores.

Se utilizó la prueba de la χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher para el contraste de variables categóricas, la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas no relacionadas y la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para las variables cuantitativas relacionadas.

En el caso de las variables cuantitativas se realizó comparación entre grupos con χ^2 . En todos los casos se consideró la existencia de significación estadística cuando la p resultante del contraste de hipótesis fue inferior a 0.05.

Resultados: se analizaron 161 pacientes quirúrgicos graves ingresados a la unidad, de los que 150 ingresaron de forma programada luego de ser intervenidos quirúrgicamente de su proceso de base (cáncer) y 11 por una urgencia, por cuadro séptico quirúrgico y seis pacientes más por un cuadro séptico de origen médico (total 167 pacientes).

La muestra se desglosó en dos grupos:

1) Pacientes quirúrgicos n = 150.

2) Pacientes sépticos (quirúrgicos, médicos o ambos) n = 17.

Pacientes quirúrgicos: ingresaron 99 hombres y 51 mujeres, con edad media de 53 ± 14 . La estancia media de los pacientes fue de 1.69 ± 1 días y su APACHE II medio fue de 9.90 ± 3 .

Pacientes sépticos: ingresaron 14 hombres y 3 mujeres, con edad media de 50 ± 6 . La estancia media fue de 5.24 ± 7 días y su APACHE II de 11.76 ± 6 .

Los motivos de ingresos quirúrgicos y sépticos se señalan en los Cuadros 1 y 2

En el grupo de pacientes neuroquirúrgicos, los procesos tumorales fueron:

- meningioma (19), glioblastoma multiforme (15), astrocitomas (12), adenomas hipofisarios (5), neurinoma del acústico (5), tumores quísticos cerebrales (3), tumores cerebelosos (3), ependimoma ventricular (2), craneofaringioma (1), cordoma del clivus (1), metástasis cerebelosa de melanoma (1), otros (3).

En el grupo de pacientes de cirugía torácica, los procesos tumorales fueron:

Cuadro 1. Grupo de pacientes quirúrgicos (n = 150)

	n	Cáncer	Otro padecimiento quirúrgico
Neurocirugía	70	67	3
Cirugía torácica	50	48	2
Cirugía máxilo-facial	18	18	0
Cirugía cardiovascular	9	0	9
Otro tipo de cirugía	3	3	0
Total	150	136	14

- neumectomía derecha (2) e izquierda (2), lobectomías pulmonares con linfadenectomía mediastínica (34 pacientes: del LSD (14), LSI (10), LII (7), LID (3) por cáncer de pulmón. Timectomía por timoma (3), adenoma bronquial (2), carcinoide del LII (1), cáncer papilar, schwannoma, metástasis bronquial y tumor mesenquimal (4), otros (2).

En el grupo de pacientes de cirugía maxilofacial, los tumores fueron:

- cáncer del trigono, suelo de la boca y encías (7), cáncer de lengua (glosectomías) (6), cáncer de parótida derecha (1), ameloblastoma (1), otros (granulomas, osteotomías bi-maxilar y bi-mandibular) (3).

En el grupo de cirugía cardiovascular:

- cirugía vascular con puente aortobifemoral (3), endoprótesis aórtica-abdominal por aneurisma de aorta abdominal (2) y endarterectomía carotídea derecha (1).

Cirugía de válvula mitral (2) y de revascularización miocárdica (1).

En tres pacientes más se realizaron otros tipos de cirugía, como esófago-gastrectomía total por cáncer de esófago inferior, resección de cáncer de colon y resección de cáncer epidermoide del pie izquierdo y reconstrucción del mismo.

Grupo de pacientes sépticos: en número de 17 enfermos, 9 con infección del sistema nervioso central (meningitis por gérmenes gramnegativos y grampositivos, absceso cerebral, etc.), 3 con peritonitis aguda, 3 con celulitis odontógena y 2 pacientes por otros procesos infecciosos.

Los gérmenes responsables fueron: por gramnegativos en 5 pacientes (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, meningococo del grupo C, *Proteus mirabilis*), por grampositivos y anaerobios en 4 pacientes (neumococo, estreptococo, peptoestreptococo, *Streptococcus viridans*), hongos (*Cladophialospora bantani*) en un paciente e infección con cultivos negativos en dos pacientes.

En el Cuadro 3 se reflejan las características demográficas y analíticas de los pacientes quirúrgicos y sépticos estudiados. El grado de severidad de la anemia (<10, 10-12.4 g/dL de hemoglobina) junto con las determinaciones analíticas realizadas se refleja en el Cuadro 4.

Cuatro pacientes se transfundieron con concentrado de hematíes, con cifras de hemoglobina media pre-transfusional de 8.7 g/dL, tres del grupo quirúrgico y un

Cuadro 2. Grupo de pacientes sépticos (n = 17)

Sistema/localizacio	n	Etiología n	Germen responsable	Respuesta Inflm Sistm
Sistema nervioso central	9	Meningitis bacteriana/2 Meningitis x gram - Postoperatoria/2 Meningitis linfocitaria/1 Absceso cerebral/3 Empiema cerebral/1	<i>Meningococo grupo C</i> <i>Neumococos</i> <i>E. Coli.</i> <i>Klepsiella Pneumonie</i> <i>Neumococo</i> <i>Cladophiafohora bantiani (micosis)</i> <i>Proteus mirabilis</i>	Si *
Digestivo	3	Apendicitis retrocec Dehisc sutura colon Hernia incarcerda		
Maxilo-facial	3	Celulitis odontógena/3	<i>Estreptococo parasanguis+peptoestreptococo+lactococo</i>	
Torácica	1	Mediastinitis necrotizante	<i>Estreptococo viridans</i>	Si *
Otros	1	Epiglotitis aguda	<i>Hemofilus influenza</i>	

* Fallecidos.

Cuadro 3. Características demográficas y analíticas de los pacientes quirúrgicos sépticos

	Quirúrgico	Sépticos	Rango normales
Pacientes (n)	150	17	
Edad (años)	53 ± 14	50 ± 16	
Sexo (M/H)	51/99	3/14	
Hemoglobina g/dL	11.9 ± 1.7 *	11.7 ± 1.6 *	12.5 - 16.5 g/dL
Hierro	51 ± 37 *	39 ± 46 *	50 - 150 µg/dL
Ferritina	202 ± 220 *	476 ± 351 *	30 - 244 ng/mL
Transferrina	190 ± 47 *	153 ± 52 *	200 - 360 mg/dL
SAT%	22 ± 16 *	20 ± 23 *	20 - 50 %

En el grupo de pacientes sépticos, se observan las alteraciones analíticas más severas y patológicas en las cifras de hemoglobina y del metabolismo del hierro, (hiposideremia, SAT% bajas, trastornos muy llamativos de la ferritina sérica, con cifras muy altas, ($p < 0.0001$) y una mayor caída en la cifra de hemoglobina y transferrina ($p < 0.0001$) en relación al grupo quirúrgico.

Los pacientes sépticos presentaron unos niveles de ferritina más elevado que la de los pacientes quirúrgicos ($p < 0.0001$) (e.s).

El * indica diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Cuadro 4. Grado de severidad de la anemia (anemia grave, hemoglobina < 10 g/dL y moderada entre 10-12.4 g/dL) y determinaciones analíticas del metabolismo del hierro.

Hemoglobina g/dL	< 10 g / dL	10-12.4 g / dL	Rangos normales
n	16	73	
pacientes quirúrgicos (%) (89 anémicos/59.3%)			
n	2	10	
Pacientes sépticos (%) (12 anémicos/70.5%)			
Hierro (µg/dL)	33 ± 23 *	49 ± 39 *	50 - 150 µg/dL
Ferritina (ng/mL)	186 ± 238	235 ± 385	30 - 244 ng/ml
Transferrina mg/dL	177 ± 49 *	185 ± 56 *	200 - 360 mg/dL
SAT%	15 ± 10 *	22 ± 18 *	20 - 50 %
VCM (fL)	87 ± 4 *	90 ± 6 *	80 - 98 fL
CHCM (pg)	34 ± 2	33 ± 1	30 - 35 pg

Las concentraciones de hierro, transferrina y saturación de la misma (SAT%) y los valores del VCM eran significativamente mayores en el estrato de hemoglobina de 10-12.4 g/dL que en los pacientes con hemoglobina < 10 g/dL, ($p < 0.011$), mientras que no aparecieron diferencias en las concentraciones de ferritina o en los valores de la CHCM en función del nivel de hemoglobina. Los valores muestran la media ± SD de cada grupo. Los asteriscos indican diferencias significativas entre los grupos analizados.

* $p < 0.05$ entre grupos.

paciente séptico. No hubo ninguna complicación posterior a la transfusión.

Los resultados de las variables analíticas de los pacientes oncológicos intervenidos, con anemia y tratamiento ferroterápico administrado, se refleja en los Cuadros 5 y 6 y Figura 1, donde también se exponen los hallazgos encontrados de sideremia, “desaturación” de la transferrina (menos de 20%), las ferropenias severas (ferritina sérica menor de 30 ng/mL), el déficit funcional de hierro (DFH = SAT% < 20% + ferritina > 100 ng/mL) y las anemias mixtas (AF + AEC), (SAT% < 20% + ferritina entre 30-100 ng/mL).

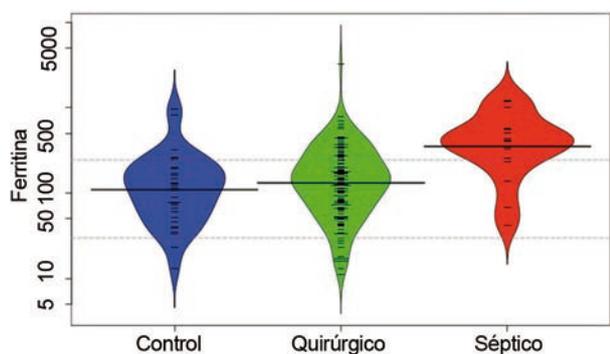
Cuadro 5. Pacientes oncológicos intervenidos (grupo quirúrgico) con anemia (n = 89/150). Tratamiento con hierro

Variables analíticas	n (%)	Tratamiento con hierro
Hierro < 50 ng/dL	59 (66.3%)	No
Desaturación transferrina (SAT% < 20%).	50 (56.2%)	No
Ferropenias Ferritina < 30 ng/mL	9 (10.1%). Med ferritina: 16 ± 7ng/mL	9 tratamiento con hierro (200 mg Fe en p.c).
Déficit funcional de hierro. SAT% < 20% + ferritina > 100 ng/mL.	17 (19%)	No
Anemia mixta. SAT% < 20% + ferritina 30 - 100 ng/mL	24 (26.9%)	No

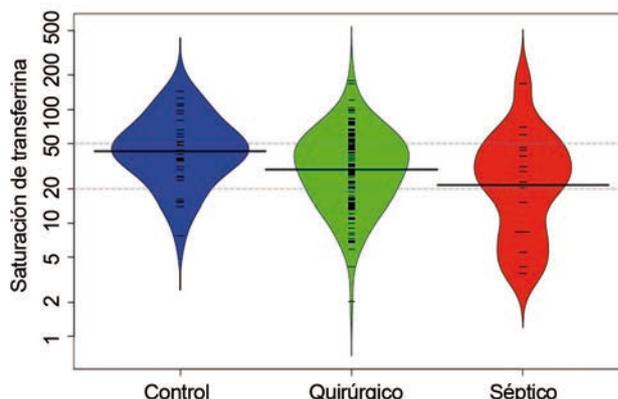
Cuadro 6. Pacientes sépticos, de origen quirúrgico o médico, con anemia (n = 12/17 pacientes). Tratamiento con hierro

Variables analíticas	n (%)	Tratamiento con hierro
Hierro < 50 ng/dL	9 (75%)	No
Desaturación transferrina (SAT% < 20%).	9 (75%)	No
Ferropenias. Ferritina < 30 ng/mL	0 pacientes (0%) Med ferritina: 476 ± 351	No
Déficit funcional de hierro. (SAT% < 20% + ferritina > 100 ng/mL).	8 (66.7%)	No
Anemia mixta. (SAT% < 20% + ferritina 30 - 100 ng/mL).	1 (8.3%).	No

Se realizaron nueve tratamientos ferroterápicos con 200 mg de hierro por vía intravenosa en perfusión continua, pasados en 90 minutos, con mejoría de la cifra de hemoglobina entre 0.6 y 0.7 g/dL post-tratamiento ferroterápico.



Ferritina: En un grupo control. Valores normales. Niveles normales/altos en los pacientes quirúrgicos y muy elevados, en los pacientes sépticos (e.s).



Saturación de transferrina (SAT %): en un grupo control: valores normales. Niveles en los pacientes quirúrgicos y más llamativo y bajo, en los pacientes sépticos.

Figura 1. Concentraciones de ferritina y de saturación de transferrina (SAT%) en pacientes quirúrgicos y sépticos

La edad media, el APACHE II, las estancias medias de los pacientes quirúrgicos y sépticos y las transfusiones hemáticas realizadas se reflejan en el Cuadro 7.

Fallecieron cuatro pacientes, dos del grupo quirúrgico y dos pacientes sépticos, por cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, con hipoxemia resistente en dos pacientes y cuadro de respuesta inflamatoria sistémica y fracaso multisistémico (SRIS/FMS) en los otros dos.

DISCUSIÓN

La anemia es un problema común en los pacientes graves y es la alteración hematológica observada con más frecuencia en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos. Muchos de estos pacientes padecen anemia al ingreso a la unidad, que se mantiene e incluso agrava a lo

largo de su estancia.^{3,8,11-22,42} El propio proceso que indica el ingreso a la unidad puede ser el desencadenante de la anemia (traumatismos, hemorragias digestivas masivas de cualquier causa, crisis hemolíticas graves, etc.) pero, incluso, pacientes graves sin estas condiciones patológicas, están amenazados de sufrir anemia.

En el proceso inflamatorio (cáncer, cirugía, infecciones graves, agresiones, etc.), la distribución del hierro está alterada, con disminución del hierro sérico y aumento del hierro almacenado. Esta alteración del metabolismo del hierro juega un papel central en el inicio de la anemia. Lo común es que el proceso inflamatorio o de agresión se asocie con baja concentración de hierro sérico, altas concentraciones de ferritina (la proteína responsable del almacenamiento del hierro) y baja concentración de la transferrina (la principal glucoproteína transportadora de

Cuadro 7. APACHE II y estancias medias de los pacientes quirúrgicos y sépticos

	<i>n</i>	<i>Edad media</i>	<i>APACHE II</i>	<i>Estancia media</i>	<i>Transfusiones n %</i>
Quirúrgicos	150	53 ± 14	9,90 ± 3	1,69 ± 1	3 (2%) *
Sépticos	17	50 ± 16	11,76 ± 6	5,24 ± 7	1 (5,9%) *

El APACHE II y la estancia media de los pacientes sépticos es significativamente mayor ($p < 0.0001$) que la de los pacientes quirúrgicos. Se transfundieron con concentrados de hemáties a 4 pacientes, con cifras de hemoglobina media pretransfusional de 8,7 g/dL, tres pacientes del grupo quirúrgico y un paciente séptico.

* En el postoperatorio de cirugía torácica (3) y en un enfermo séptico, con mediastinitis necrotizante por estreptococo viridans, intervenido quirúrgicamente.

hierro). Esta reacción de nuestro organismo está dirigida a “detener” a las bacterias y huéspedes patógenos del hierro nutricional que requieren para su desarrollo biológico. En los pacientes con cuadro de sepsis grave en sus distintas manifestaciones clínicas también está alterado el metabolismo del hierro relacionado con el estado inflamatorio.^{3, 4, 6-9, 13, 20, 23, 37, 42}

La causa de las anemias de los pacientes graves es multifactorial y sumamente compleja. Distintos factores contribuyen a la aparición de estas anemias.^{1,2,8,9,18,23}

1. Extracciones reiteradas con fines diagnósticos. En 1986, la cuantía de las muestras de sangre para las pruebas de laboratorio era de 65 mL/día/ paciente. En 1996, esta cuantía era de 62 mL/día/ paciente. En el año 2003 la media para muestras analíticas era de 40 mL/día, incluidas las muestras para cultivos bacteriológicos. Se tiende a disminuir dichas muestras por los avances técnicos, de equipamientos y metodológicos. Hoy en día, con las nuevas técnicas de laboratorio y con necesidad de poca cantidad de sangre para la analítica y de los procedimientos de monitorización de los pacientes, han disminuido bastante las cifras de extracciones, tanto en su número como en el volumen de la muestra de sangre extraída. Existen sistemas cerrados de extracción de muestras, donde no se desecha sangre y se minimizan las pérdidas hemáticas. Por ello puede decirse que la muestra de sangre no tiene mayor repercusión en la anemia y los requerimientos de transfusiones hemáticas en los pacientes graves con estancias prolongadas.^{13,16,18}
2. Sangrado oculto por el tubo digestivo como primera causa de ingreso hospitalario o como complicación durante la estancia en la unidad (úlceras de estrés, gastritis hemorrágicas, erosiones-lesiones agudas por SNG, etc.). Hoy en día, esta patología ha disminuido mucho gracias a los fármacos antiulcerosos de eficacia comprobada, como antiácidos, omeprazol, etc.
3. Pérdidas sanguíneas tras los procedimientos quirúrgicos. La técnica quirúrgica cada día es más cuidadosa de la hemostasia y hay cirugía mínimamente sangrante, como por ejemplo la laparoscópica. En la actualidad también las técnicas anestésicas consiguen muy buenos balances y equilibrios hidroelectrolíticos y de política transfusional.
4. Alteración en el metabolismo del hierro: en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que se origina en los pacientes graves, se elevan las concentraciones de ferritina sérica, con disminución de la transferrina y saturación de la misma y de la concentración plasmática de hierro. La absorción intestinal del hierro se reduce y el hierro es secuestrado en los macrófagos del SRE.^{10,17,25,38,41}
5. Eritropoyesis ineficaz, con deficiencia de ácido fólico, vitamina B-12 y descenso de las concentraciones de eritropoyetina, que es el mayor regulador humoral de la formación de hematíes. La insuficiencia de la respuesta eritropoyética puede deberse a:¹⁸
 - Inhibición directa de la eritropoyesis por mediadores proinflamatorios circulantes, las citocinas, por ejemplo, interleucinas: IL-1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), el factor de crecimiento β , interferón gamma (IFN-g), y quizá la IL-8, que también inhiben la producción de hematíes por la médula ósea y, consecuentemente, favorece la anemia.^{13, 25,38}
 - Disminución de la oferta de hierro para la eritropoyesis.¹³
 - Inapropiados (bajas) concentraciones séricas de eritropoyetina (EPO). El riñón es el principal órgano productor de eritropoyetina, pero el hígado también la produce. Durante la eritropoyesis actúa en la médula ósea provocando la diferenciación final a hematíes. La anemia, la hipoxia y la disminución del contenido arterial de oxígeno son los mayores estímulos para la producción de eritropoyetina.^{1,11,13,17,25}
 - La inflamación y la infección son causas conocidas de resistencia a la eritropoyetina en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con rHuEPO.¹⁸
 - Defectuosa respuesta de la médula ósea a la eritropoyetina, con limitada reticulocitosis en respuesta a la anemia.¹
 - Las elevadas concentraciones de citocinas proinflamatorias comentados que suprimen el estímulo de la hipoxemia tisular. Esto, junto con la limitación de la producción de eritropoyetina endógena y a las alteraciones en el metabolismo del hierro, contribuyen a la anemia.^{2,10,13,17, 23, 25, 26, 39, 41}
 - Las citocinas asociadas con la inflamación son producidas por una gran variedad de células, pero

las fuentes más importantes de estas moléculas son los macrófagos y los monocitos en los lugares inflamatorios. Muchas citocinas pueden regular la producción de otras citocinas y de receptores de citocinas (por ejemplo, el factor de necrosis tumoral alfa es el estimulador mayor de la producción de IL-1 en los pacientes con artritis reumatoide). La hipoferrremia se produce más por el secuestro de hierro en los macrófagos reticuloendoteliales en respuesta a las citocinas asociadas con la inflamación. Las medidas de las citocinas plasmáticas son muy difíciles de obtener debido a su corta vida media en el plasma y a la coexistencia de factores bloqueadores. También son determinaciones caras, con una limitada oferta y con ausencia de estandarización y homologación analítica por los laboratorios.⁴⁵

6. Hiperplasia histiocítica con eritrofagocitosis. Los procesos hemofagocíticos coexisten incluso en 67% de los enfermos que fallecen en estas unidades. La sepsis y las propias transfusiones sanguíneas son dos factores que actúan sinérgicamente para desatar este proceso. Su relevancia clínica es discutible pero, sin duda, en cierta medida afecta a los procesos hemopoyéticos medulares. Durante el proceso de la inflamación realizado por los macrófagos reticuloendoteliales, que conduce a disminución de la vida media del hematíe, junto con un daño anticipado a los hematíes, y que está mediado por citocinas, por radicales libres de oxígeno (superóxido) y de óxido nítrico (NO), también aumenta la eritrofagocitosis.^{26,27}
7. Acción de la hormona hepática hepcidina en las anemias. Es la hormona reguladora del hierro, que inhibe la absorción intestinal de este elemento y la excreción del mismo por los macrófagos reticuloendoteliales, por inhibición de la ferroportina-1.⁴¹
8. La anemia es común en los síndromes sépticos y es una “anemia de activación inmunitaria”.^{2,11}
9. Otros factores que contribuyen a las anemias en los pacientes quirúrgicos graves son los tratamientos quimioterápicos (oncológicos), los procesos médicos crónicos, las coagulopatías, las hemólisis asociadas con patógenos, el hipoadrenalismo, el déficit de folatos y de vitamina B-12 y las deficiencias nutricionales.^{2,17,43}
10. Las causas más frecuentes de anemia en los pacientes quirúrgicos son las anemias ferropénicas y las anemias por enfermedades crónicas, muy similar o igual a

las anemias “agudas por inflamación” o a las anemias de los pacientes críticos.^{5,10,15,17,42}

¿Deben tratarse las anemias de los pacientes graves ingresados en estas unidades?

Nosotros entendemos que **sí** y por varios motivos:

1. La situación de anemia es mortal *per se*. La anemia es un predictor independiente de morbilidad y mortalidad. Esta situación clínica incrementa el gasto cardíaco para poder mantener la liberación de oxígeno sistémico a las células y los tejidos.^{14,27, 44,46}
2. La anemia es un marcador de pobre pronóstico en las condiciones de la enfermedad de base (cáncer, infecciones severas, enfermedad renal o hepática crónica, insuficiencia cardíaca, EPOC, etc.) y la valoración del hematócrito de entrada en los pacientes ingresados en estas unidades es un parámetro de gravedad objetivo en el sistema de puntuación de APACHE II.
3. La anemia de los pacientes graves ocasiona defectos en la oxigenación de los tejidos (hipoxia) que desempeñan un papel importante en la patogenia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y de la insuficiencia multiorgánica (FMS), como causa de muerte en estos pacientes y, por tanto, debe evitarse o tratarse.
4. La consecuencia fisiopatológica de la anemia es la reducción en la capacidad de transportar oxígeno por la sangre, con inadecuada oxigenación de las células y los tejidos y eventual isquemia de los órganos (vasoconstricción por hipoxia).

¿Cuáles son las alternativas u opciones terapéuticas que pueden utilizarse en estos pacientes anémicos ingresados en las unidades de cuidados intensivos?

El tratamiento de las anemias ferropénicas, por enfermedades crónicas, por anemias hipoproliferativas o de otro tipo, se basa en:

1. Tratamiento de las enfermedades subyacentes como tratamiento prioritario, si es posible.
2. Transfusiones sanguíneas.
3. Suplementos de hierro.
4. Agentes eritropoyéticos (epoetina alfa, epoetina beta, darbepoetina alfa).

La transfusión de sangre es un tratamiento para corregir, a corto término, las anemias que ponen en peligro de muerte al paciente.¹⁰

La finalidad de la transfusión sanguínea no debe ser el transporte de oxígeno, sino el consumo de éste, con el fin de mantener la oxigenación celular. Es más importante mantener la perfusión tisular y el consumo de oxígeno, que el transporte o la distribución del mismo que puede restaurarse o mejorar con la administración de fluidos o con transfusiones sanguíneas.^{23,26,30}

Existen riesgos transfusionales de tipo hemolíticos agudos (1/250,000-1/1,000,000 de unidades transfundidas (U) y reacciones hemolíticas retardadas (1/1,000 unidades) junto con los riesgos de transmisión de infecciones postransfusionales (hepatitis A: frecuencia estimada: 1/1,000,000 de unidades; hepatitis B: 1/30,000 U; hepatitis C: 1/30-250,000 U; VIH: 1/200-2,600,000 U; parvovirus B-19: 1/100,000 U; contaminaciones bacterianas: 1/500,000 U; infecciones por CMV, priones, etc. Estos, son hechos a tener en cuenta.

También las alteraciones inmunológicas expresadas en lesión pulmonar aguda postransfusional (TRALI): 1/5,000 U, que ocurre en las primeras horas (1-6 horas) después de la transfusión, con fiebre, disnea, hipoxemia, hipotensión arterial, edema pulmonar bilateral y necesidad de ventilación mecánica asistida y que para algunos autores es la tercera causa de muerte relacionada con la transfusión²³ y la inmunodepresión relacionada con transfusiones (TRIM)^{2,10,36} deben tenerse en cuenta.

TAGVHD: (transfusions associated graft vs. host disease). Reacción del injerto contra huésped.

TACO: (transfusions associated circulatory overload), síndrome de sobrecarga de volumen postransfusional. Se da entre 8 a 11% en pacientes ancianos, operados y graves.

Así, pues, resulta aconsejable reducir el número de transfusiones, como estrategia de salud, manteniendo un planteamiento restrictivo de las transfusiones sanguíneas. La mayor parte de los estudios indica que transfundir con hemoglobina mayor de 9 -10 g/dL no implica mejoría alguna; incluso, podría ser perjudicial en determinados subgrupos (menores de 55 años, con APACHE II < 20).

El riesgo-beneficio hace aceptable la transfusión si la hemoglobina está por debajo de 7 g/dL, este dintel es seguro, incluso en pacientes cardiopatas, excepto quizá en casos de cardiopatía isquémica aguda (infarto agudo de miocardio o angina inestable).

Entre 7-9 g/dL no existe un acuerdo generalizado para transfundir. En estos casos es indispensable individualizar en función de la situación clínica del paciente. La anemia

se tolera bien, lo que se tolera mal es la hipovolemia, puesto que existen numerosos mecanismos de adaptación a la situación de anemia y hay numerosas publicaciones de supervivencia sin secuelas (politraumatizados, traumatismos hepáticos, testigos de Jehová, etc.), con hemoglobinas muy bajas, del orden de 3-4 g /dL de hemoglobina.

La experiencia clínica con pacientes que llegan en choque hipovolémico o exangües y que pueden recuperarse y estabilizarse confirma, en lo prioritario, el tratamiento para la corrección de la hipovolemia aguda.^{3,21,30}

En nuestro estudio también se observó que los pacientes más anémicos (hemoglobina <10 g/dL) tenían alteraciones del metabolismo del hierro más significativas, con cifras de hierro sérico muy bajas y patológicas (inferiores a 50 µg/dL), lo mismo que las concentraciones de transferrina sérica y la saturación de la misma (SAT%), (inferior a 200 mg/dL y 20%, respectivamente), cifras que también están alteradas y bajas en los pacientes con hemoglobina entre 10 y 12.4 g/dL. (p < 0.011). (Cuadros 3 y 4)

A pocos pacientes se les hicieron transfusiones, a cuatro pacientes de los 167 estudiados (2.4%) que estaban dentro del grupo de pacientes quirúrgicos anémicos graves (16) y sépticos (2) con hemoglobina media pre-transfusional de 8.7 g/dL.

Esta cifra de pacientes transfundidos es baja, comparada con las cifras que aportan otros autores, sobre todo si la estancia media es mayor de una semana. Esto se explica por la baja estancia media de los pacientes estudiados (estancia media de 1.69 días ± 1 de los pacientes quirúrgicos), la edad media, inferior a 55 años y su APACHE II de ingreso, inferior a 20. (Cuadro 7) También al seguimiento de una política restrictiva de transfusiones alogénicas de sangre que seguimos en la unidad y la posibilidad de utilizar otras alternativas terapéuticas.

También, y no es desdeñable esta consideración desde el punto de vista de la salud pública, se mejora la disponibilidad del banco de sangre hospitalario y de la política de los donantes y de las donaciones sanguíneas, pues la sangre es un bien escaso y limitado de la sociedad humana, de difícil obtención, gestión y con problemas por la falta de donantes.^{10,42,46}

Otra causa para la disminución de las transfusiones sanguíneas es su costo, que ha aumentado estos años por la mejora de la seguridad. La leudodepleción universal, las pruebas de reacción de cadena de la polimerasa para el virus de la hepatitis C, los test para el virus

linfotrófico de células T humanas y la distracción de los primeros pocos mililitros de la sangre del donante para reducir la contaminación bacteriana, son medidas introducidas últimamente en los bancos hematológicos. En Inglaterra, el precio de los concentrados de hematíes en el año 2005 fue de 120 libras esterlinas por unidad²⁹ y de 300-400 dólares en Estados Unidos. El costo económico de otras alternativas terapéuticas (rHuEPO, -3 dosis: 1,200 dólares, suplementos de hierro, etc.) también puede ser superior al de las transfusiones hemáticas. Las transfusiones sanguíneas han provocado avances en la seguridad de la transmisión de infecciones (y carestía de las mismas) y, por eso, ahora las complicaciones posteriores a la transfusión son básicamente las producidas por el daño pulmonar agudo (TRALI: daño pulmonar agudo postransfusional), TRIM: inmunodepresión relacionada con las transfusiones), TAGVHD (enfermedad de injerto contra huésped), TACO (transfusiones relacionadas con la sobrecarga de volumen), las reacciones hemolíticas agudas o crónicas retardadas y las complicaciones infecciosas referidas.^{29,32}

La impresión que se tiene en la práctica clínica cotidiana es que las transfusiones se realizan con concentraciones de hemoglobina relativamente altas, a pesar de la proliferación de las guías médicas hospitalarias de uso clínico.

Así, siguiendo las recomendaciones del grupo canadiense en Cuidados Intensivos donde realizaron un estudio que comparó la estrategia transfusional restrictiva (hemoglobina inferior a 7 g/dL) o liberal (hemoglobina inferior a 10 g/dL) en los pacientes graves, llegaron a la siguiente conclusión: la estrategia restrictiva fue sumamente efectiva y superior a la estrategia transfusional liberal en los pacientes menores de 55 años y sin enfermedad cardíaca. Estos pacientes tenían menor grado de mortalidad y menos complicaciones.^{18,23,31}

En un estudio prospectivo europeo efectuado en 3,534 pacientes de varias unidades de cuidados intensivos (estudio multicéntrico) se encontró que la cifra media de hemoglobina que indicaba la transfusión era de 8.4 g/dL, con una mortalidad mayor en pacientes transfundidos en la unidad de cuidados intensivos (18.5 *versus* 10.1%) o en el hospital (29 *versus* 15%). En el análisis multivariado se observó que la transfusión de hematíes se asociaba de forma independiente con la mortalidad de esos enfermos.¹⁴ En el documento de consenso elaborado en Sevilla (2006) acerca de las alternativas a las transfusiones sanguíneas,

también está en línea de investigación propugnada por el estudio canadiense, estadounidense y europeo.

En nuestra opinión y si es necesario transfundir, la mejor estrategia para ello puede ser la de transfundir lo menos posible, transfundir lo mejor posible, transfundir al menor costo posible y transfundir con el menor riesgo posible, con el objetivo utópico de conseguir eliminar las transfusiones innecesarias y no justificadas.

Ante el dilema que plantean los pacientes quirúrgicos graves, anémicos, con defectos o con mala oxigenación tisular, circunstancia favorecedora del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y del fracaso multisistémico (FMS) y los posibles problemas derivados de la transfusión que puede originar la administración de concentrados hemáticos (distress respiratorio, trastornos inmunorregulatorios, infecciones nosocomiales, sobrecarga de volumen, edema agudo de pulmón, etc.), la posibilidad de evitar esta situación y tratar estas anemias con otras alternativas terapéuticas (suplementos de hierro, agentes eritropoyéticos, etc.), sin exponer a los pacientes a los riesgos de la anemia grave, a la vez que se promueve la recuperación clínica más rápida y la rehabilitación funcional de los pacientes, nos parece una alternativa terapéutica correcta.

Los autores hemos realizado tratamiento ferroterápico con 200 mg de hierro en perfusión continua en nueve pacientes oncológicos, anémicos, (89/9:10.1%), intervenidos quirúrgicamente de su proceso de base y con ferropenias muy severas (ferritina media de 16 ± 7 ng/mL), con mejoría de sus cifras de hemoglobina entre 0.6-0.7 g/dL. Esto sugiere que el hierro administrado se ha utilizado para la formación de hemoglobina y mejoría de sus cifras de hematíes, y evolución clínica con disminución de la anemia, y sin ningún problema posterior al tratamiento con hierro.

En los pacientes sépticos anémicos con una manifiesta desaturación de transferrina (SAT < 20%), en 75%, pero con cifras muy elevadas de ferritina sérica (ferritina media de 476 ± 351 ng/mL). (Cuadros 5 y 6 y Figura 1) no se realizó ningún tratamiento con hierro.

Actualmente existe discusión y controversia en la literatura científica sobre la indicación ó no de la administración de hierro i.v en perfusión continua en los pacientes anémicos, sépticos y graves y cuanto hierro a administrar, si se indica dicho procedimiento.

Los autores consideran que en los pacientes sépticos con SAT% bajas y altas concentraciones de ferritina sérica puede

estar indicado el tratamiento ferroterápico con el objetivo de aumentar la SAT% (aunque también se incrementen las concentraciones plasmáticas de ferritina, pues cuando se corrija el proceso séptico bajarán las de ferritina y subirán las de transferrina sérica) y se tendrán mejores cifras de hemoglobina, del recuento de hematíes y de disminución de la anemia y mejor evolución clínica del paciente, sin necesidad de transfundirle sangre, pero entendemos que, hoy en día, aún se necesitan más estudios clínicos al respecto, para definir mejor dicha opción terapéutica.

El tratamiento ferroterápico también puede estar indicado en pacientes quirúrgicos anémicos graves, sobre todo en ancianos cardiopatas o de tipo respiratorios crónicos, en un intento por evitar los problemas de la transfusión (distress respiratorio, sobrecarga de volumen, edema agudo de pulmón, lesiones inmunológicas pulmonares, infecciones nosocomiales, etc.) y poder mejorar su cuadro anémico, favorecer la oxigenación tisular y la rehabilitación funcional clínica y postoperatoria.

La alternativa terapéutica que proponemos para las anemias de los pacientes graves ingresados a estas unidades es el tratamiento ferroterápico por vía parenteral (200 mg de hierro intravenosos diluido en 250 cc en solución fisiológica y pasados en 90 minutos dos veces por semana), con valoración previa de la saturación de transferrina (SAT%) y de las concentraciones de ferritina sérica. Se observó mejoría en las concentraciones de hemoglobina de estos pacientes, con el propósito de evitar las necesidades y las complicaciones de las transfusiones sanguíneas en los pacientes graves ingresados a la unidad de cuidados intensivos.

CONCLUSIONES

Las anemias son frecuentes en pacientes graves y son la alteración hematológica más significativa observada en las unidades de cuidados intensivos, básicamente de tipo ferropénica y por enfermedades crónicas. Las alternativas terapéuticas son: la transfusión de concentrados hemáticos o aportar nuevas estrategias que permitan prevenir o reducir los requerimientos y las complicaciones de la transfusión y el tratamiento ferroterápico. Esta última alternativa es la que consideramos más adecuada para el tratamiento de las anemias de los pacientes graves ingresados en estas unidades.

Conflicto de interés.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. DeAngelo A, Bell D, Quinn M, Ebert Long D, Ouellette D. Erythropoietin response in critically ill mechanically ventilated patients: A prospective observational study. *Crit Care* 2005;9(3):R172-R176.
2. Raghavan M, Marik P. Anaemia, allogenic blood transfusion and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005;127:295-307.
3. Ouellette D. The impact of anaemia in patients with respiratory failure. *Chest* 2005;128:576-582.
4. Piagnerelli M, Vincent JL. Role of iron in anaemia critically ill patients: it's time to investigate. *Critical Care* 2004;8:306-307.
5. Pieracci F, Barie P. Diagnosis and management of iron-related anaemia's in critical illness. *Crit Care Med* 2006;34(7):1-8.
6. Bellamy MC, Gedney JA. Unrecognized iron deficiency in critical illness. *Lancet* 1998;352:1903.
7. Patteril MV, Davey-Quinn AP, Gedney JA, Murdoch SD, Bellamy M. Functional iron deficiency, infection and systemic inflammatory response syndrome in critical illness. *Anaesth Intensive Care* 2001;29(5):473-478.
8. Darveau M, Denault A, Blais N, Notebaert E. Bench-to bedside review: Iron metabolism in critically patients. *Critical Care* 2004;8(5):356-362.
9. Lapointe M. Iron supplementation in the intensive care unit: when, how much, and by what route? *Critical Care* 2004;8(2):S37-S41.
10. Weiss G, Goodnough L. Anaemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-1023.
11. Van Iperen CH, Gaillard C, Kraaijenhagen R, Braam B, Marx J, Van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28(8): 2773 -2778.
12. Eckardt KU. Anaemia in critical illness. *Wien Klin Wochenschr* 2001;15:84-89.
13. Von Ahsen, Muller N, Serhe C, Frei S, et al. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anaemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 2001;29(9):S141-S150.
14. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, et al. Anaemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288(12):1499-1507.
15. Corwin H, Gettinger A, Pearl R, Fink M, Levy M, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. *JAMA* 2002;288(22):2827-2835.
16. Ba VN, Bota DP, Melot C, Mscibiosta V, Vincent JL. Time course of haemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31(2):406-410.
17. Scharte M, Fink M. Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med* 2003;31(12):S651-S657.
18. Singh J, Wax R. Anaemia in the critically ill patient: An examination of the rationale for recombinant erythropoietin. *Critical Care* 2004;5:1.
19. Walsh T, Lee R, MacIver C, Garrioch M, Mackirdy, Binning A, et al. Anaemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 2006;32:100-109.
20. Corwin H, Krantz S. Anaemia of the critically ill. "Acute" anaemia of chronic disease. *Crit Care Med* 2001;29(9):S199-200.

21. Rana R, Afessa B, Keegan M, Keegan M, Whalen F, Nuttal G, et al. Evidence-based red cell transfusion in the critically ill: Quality improvement using computerized physician order entry. *Crit Care Med* 2006;34(7):1892-1897.
22. Shorr A, Jackson W. Transfusion practice in the ICU. *Chest* 2005;127:702-705.
23. Rudis M, Jacobi J, Hassan E, Dasta J. Managing anaemia in the critically ill patient. *Pharmacotherapy* 2004;24(2):229-247.
24. Brock JH. Benefits and dangers of iron during infection. *Clinical Nutrition&Metabolic Car* 1999;2(6):507-510.
25. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clinical Chemistry* 2003;49(10):1573-1578.
26. Shander A. Anaemia in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004;20(2):159-178.
27. Means R. Heparin and cytokines in anaemia. *Haematology* 2004;9:357-362.
28. Josephson D. Blood Transfusions may increase the risk of death in critically ill patients. *BMJ* 2002;325:735.
29. Copplestone A. Changes in blood supplies, regulations, and transfusion practice. *BMJ* 2005;330:268-269.
30. Gallardo García M, Navarro Piñero A, Buendía Pérez E, Oliva Muñoz H, De la Fuente Perucho A, Muñoz López A. Valoración diagnóstica y terapéutica de los traumatismos hepáticos. *Rev Esp Enf Digest* 1991;79:105-111.
31. Hebert P, Wells G, Blajchman M, Marshall J, Martin C, Pagharello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusions requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340(6):409-417.
32. Shorr A, Jackson W, Kelly K, Min Fu, Marin H. Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. *Chest* 2005;127:1722-1728.
33. Auerbach M, Ballard H, Tront R, Mac Ilwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anaemia: A multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1301-1307.
34. Andrews N. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341(26):1986-1995.
35. Spahn D, Casutt M. Eliminating blood transfusions. *Anaesthesiology* 2000;93 (1):242-255.
36. Vamvakas E, Blajchman M. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001;97:1180-1195.
37. Gallardo F, Gallardo MB, Ramírez D, Atencia J, Fernández S, Lebron M. Alteraciones inmunológicas en pacientes anémicos. *Inmunología* 2008;27:55-62.
38. Spivak JL. Iron and the anaemia of chronic disease. *Oncology* 2002;16(9-10): 25-33.
39. Fleming R, Bacon B. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005; 352(17):1741-1744.
40. Fitzsimons EJ, Brock JH. The anaemia of chronic disease. *BMJ* 2001;322:811-812.
41. Andrews N. Anaemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113:1251-1253.
42. Gallardo F, Gallardo MB, Cabra MJ, Ramírez G, Barón JJ, Prieto MA. Alteraciones del metabolismo del hierro y anemia en pacientes críticos. *ANEMIA* 2009;2(3):97-102.
43. Gallardo F, Gallardo MB, Cabra MJ, Curiel E, Arias MD, Muñoz A, y col. Nutrición y anemias en pacientes graves. *Nutr Hosp* 2010;25(1):99-106.
44. John M, Hoerning S, Doehner W, Okonko D, UIT C, Anker S. Anaemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:825-829.
45. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic response to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448-454.
46. Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2007;31(7):388-398.
47. Cortés-Berdonces M, García Martín A, León Sanz M. Anemia del paciente crítico y quirúrgico; tratamiento con hierro intravenoso. *Nutr Hosp* 2012;27(1):7-12.

Tratamiento con hidroxurea en niños con drepanocitosis. Resultados preliminares

Leslie González,* María A Sánchez, ** Carmen L Insausti***

RESUMEN

Antecedentes: en Venezuela, la anemia drepanocítica representa un problema de salud pública por su alta morbilidad en niños.

Objetivo: evaluar la respuesta al tratamiento con hidroxurea en niños con anemia drepanocítica.

Materiales y método: estudio analítico, descriptivo, efectuado en 16 pacientes drepanocíticos de 6 meses a 18 años de edad tratados con hidroxurea a la dosis inicial de 10 mg/kg/día. La hidroxurea se preparó en jarabe a una concentración de 100 mg/mL.

Resultados: el número de crisis dolorosas disminuyó a menos de tres en 87% de los pacientes ($p=0.001$). Ninguno de los pacientes tuvo síndrome torácico agudo o sequestro esplénico. El 71% de los pacientes no experimentó procesos infecciosos al finalizar el primer año de tratamiento. Los ingresos a hospitalización disminuyeron de 93 a 36%, el 64% no precisó hospitalización ($p=0.031$). El requerimiento transfusional de concentrado de hematíes disminuyó de 23 a 2% ($p=0.032$). No se observaron cambios en los parámetros hematológicos ni reacciones adversas. La dosis máxima de hidroxurea fue 25 mg/kg/día en 29% de los pacientes.

Conclusiones: los resultados preliminares obtenidos en este grupo de pacientes ratifican que la hidroxurea representa una opción terapéutica adecuada en nuestro medio.

Palabras clave: anemia drepanocítica, crisis, niños, tratamiento, hidroxurea.

ABSTRACT

Background: Sickle cell anemia is a public health problem in Venezuela due to high morbidity in children.

Objective: To evaluate hydroxyurea (HU) treatment response in children with sickle cell disease.

Materials and methods: A descriptive analytical study among 16 sickle cell anemia disease children aged 6 months - 18 years. Initial HU dose was 10mg/kg/d. prepared as syrup at mean concentration of 100mg/mL.

Results: The number of painful crises decreased to <3 in 87% of patients ($p = 0.001$). None of the patients had acute thoracic syndrome or splenic sequestration crisis. Of patients, 71% had no infections after the first year of treatment. The hospital incomes decreased from 93 to 36%, and 64% did not need hospitalization ($p = 0.031$). The transfusion requirement decreased from 23% to 2% ($p = 0.032$). No changes in hematologic parameters or adverse reactions were observed. The maximum dose of HU was 25 mg/kg/day in 28.6% of patients.

Conclusions: The preliminary results obtained in this group of patients would ratify that HU represent a good treatment option to decrease the sickle cell anemia morbidity.

Key words: sickle cell anemia, children, painful crises, hydroxyurea

*,** Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

*** Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

Correspondencia: Dra. Leslie González. Hospital Universitario de Caracas, piso 1, servicio de Hematología, Ciudad Universitaria, Los Chaguaramos 1080 Venezuela. Correo electrónico: lesliedgg@hotmail.com

Recibido: julio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: González L, Sánchez MA, Insausti CL. Tratamiento con hidroxurea en niños con drepanocitosis. Resultados preliminares. Rev Hematol Mex 2012;13(4):165-171.

www.nietoeditores.com.mx

La anemia drepanocítica es una enfermedad hereditaria, caracterizada por anemia hemolítica crónica y crisis dolorosas a repetición. Se debe a una mutación en las cadenas globínicas de la hemoglobina.^{1,2} En Venezuela es un problema de salud pública debido a que representa una causa importante de morbilidad, especialmente en niños.³

Las complicaciones agudas y crónicas que caracterizan a la enfermedad: crisis vaso-oclusivas, procesos infecciosos, crisis hemolíticas y aplásicas, son motivos frecuentes de consulta a los servicios de urgencias y de ingreso a las

salas de hospitalización para la administración de transfusiones sanguíneas, analgésicos, antibióticos parenterales, etc. Lo repetitivo del ciclo de complicaciones genera daño irreversible de la función de varios órganos, y deterioro del bienestar físico, mental y social de los pacientes y sus familiares. En los niños, además, se suma retardo en el crecimiento y desarrollo.

En la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para la enfermedad, desde hace más de 10 años se aprobó el tratamiento con hidroxiurea para pacientes adultos, con aumento en las concentraciones de hemoglobina fetal, bajo grado de toxicidad y disminución de la morbilidad.⁴ En los últimos años la indicación de la hidroxiurea se ha extendido a pacientes menores de 18 años, con iguales resultados a corto plazo, siendo la meta prevenir los daños producidos por la enfermedad a largo plazo. Sin embargo, aún existen pocos estudios controlados que avalen su indicación. En 2001 Ferster y su grupo publicaron su experiencia de cinco años en niños y adolescentes tratados con hidroxiurea, en donde señalaron la eficacia, seguridad y costo-beneficio con este medicamento.⁵ En 2002, el *National Lung Heart and Blood Institute* (NLHBI) publicó los resultados del *Multicenter Pediatric Trial of Hydroxyurea (HUG-Kids)* en niños de 5 a 15 años, en donde no se reportaron alteraciones en el desarrollo pondo-estatural.⁶ En 2005 Hankins y sus coautores reportaron los resultados del *Hydroxyurea Safety and Organ Toxicity (HUSOFT trial)* en 21 niños con edad promedio de 3.4 años evaluados luego de cuatro años de tratamiento con hidroxiurea, comprobaron buena tolerancia al medicamento, beneficio hematológico, disminución de eventos isquémicos, mejoría en el desarrollo y crecimiento, y preservación de las funciones orgánicas.⁷ En la actualidad está en curso el *Pediatric Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia (BABY HUG Phase III trial)* a través del NLHBI, para evaluar el efecto preventivo de la hidroxiurea en la disfunción orgánica en lactantes con anemia drepanocítica.⁸

Se ha propuesto que la hidroxiurea mejora el curso de la enfermedad a través del aumento de la hemoglobina fetal por regeneración de los precursores eritroides, y de aumento en la actividad adenilato ciclasa que estimula la expresión del gen de las gamma-globulinas. Otros mecanismos implicados han sido: la mielosupresión con reducción de neutrófilos y plaquetas circulantes que mitiga el daño vascular, el aumento del contenido de agua eritrocitaria, la modificación de las interacciones endote-

liales y la alteración del tono vascular por aumento de la biodisponibilidad de óxido nítrico.⁹

En este estudio se evaluó la evolución clínica y terapéutica de niños drepanocíticos (Hb SS, Hb S β^0 y Hb SC) con edades entre los seis meses y 18 años, tratados con hidroxiurea en el Hospital Universitario de Caracas entre marzo de 2007 y septiembre de 2008.

MÉTODOS

Estudio analítico descriptivo de una muestra intencional no probabilística de 16 pacientes con anemia drepanocítica del servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas. La selección se hizo con base en el diagnóstico: anemia drepanocítica (Hb SS, Hb S β^0 y Hb SC detectada por cromatografía líquida de alta presión: HPLC); la edad: mayores de seis meses y menores de 18 años; eventos clínicos: tres o más eventos vaso-oclusivos en un año (crisis dolorosa, secuestro esplénico o síndrome torácico agudo, o ambos); ausencia de embarazo; posibilidad de usar métodos anticonceptivos; posibilidad de cumplir la dosis diaria del medicamento y posibilidad de acudir a los controles para monitoreo clínico y de laboratorio. El reclutamiento de los pacientes se realizó entre marzo y septiembre de 2007. Tras la obtención del consentimiento informado se registraron los datos clínicos y los estudios complementarios previos a la administración de hidroxiurea. Se registró la fecha de inicio del medicamento, que se indicó a la dosis inicial de 10 mg/kg peso/día con incrementos máximos de 5 mg/kg/día cada 4-6 semanas hasta la dosis máxima tolerada 30-35 mg/kg/día, siguiendo las recomendaciones del *New England Pediatric Sickle Cell Consortium (NPSCC)*.¹⁰ Para la dosificación adecuada de los niños, la Sección de Mezclas y Quimioterapia del servicio de Hematología preparó la hidroxiurea (disponible en cápsulas de 500 mg), en jarabe a una concentración de 100 mg/mL, la colocó en un frasco ámbar y recomendó su almacenamiento a temperatura entre 4 y 8°C. Cada 15 días, durante dos meses, se realizó hemograma, bioquímica renal y hepática para evaluar la posible toxicidad del medicamento. De no ocurrir toxicidad, a las 12 semanas se procedió a ajustar la dosis del medicamento a la máxima tolerancia, aumentando un máximo de 5 mg/kg. De ocurrir toxicidad evidenciada por: recuento absoluto de neutrófilos (CAN) menor de 2000; recuento plaquetario menor de 80,000 mm³; hemoglobina menor de 5 g/dL o disminución

de más de 20% del valor basal; creatinina mayor de 1 mg/dL o aumento superior al 50% del valor basal, y aumento de transaminasas por encima del 100% del valor basal, el tratamiento se suspendió por al menos una semana y se reinició a la misma dosis que produjo toxicidad. La evaluación clínica se realizó cada mes (o antes, de ser necesario) y la cuantificación de HbF cada tres meses. El seguimiento de los pacientes se realizó durante un año.

Los datos se reunieron en una planilla de recolección de datos, en la que se registró la identificación del paciente (nombre y apellido, edad, diagnóstico, edad del diagnóstico, HPLC inicial), los eventos clínicos en el año previo a la administración de hidroxiurea y durante su administración (crisis dolorosas, síndrome torácico agudo, secuestro esplénico, procesos infecciosos, transfusión de concentrado de hematíes, número de hospitalizaciones; control de peso y ajuste de dosis de hidroxiurea; control de laboratorio (hemograma, reticulocitos, bioquímica renal y hepática, hierro sérico, folato, VB12, HPLC). La información acerca de los eventos ocurridos el año previo al inicio de tratamiento se obtuvo mediante una encuesta a las madres de los pacientes y revisión de las historias clínicas del Departamento de Archivos y Registros Médicos del Hospital Universitario de Caracas.

Para el análisis estadístico se calculó la mediana de las variables continuas, y la frecuencia y porcentaje de las variables nominales. Para estas se aplicó la prueba de la χ^2 . Se consideró un contraste significativo si $p < 0.05$. Los datos se analizaron con SPSS 11.6.

RESULTADOS

En total, se estudiaron 16 pacientes con edad promedio de 5.4 ± 3 años. De ellos, nueve eran de sexo masculino con edad promedio de 5.3 ± 2.2 años y siete de sexo femenino con edad promedio de 5.4 ± 4.0 años.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes observadas en el año previo al tratamientos fueron: 3 o más crisis dolorosas en 16/16 (100%); síntomas y signos de síndrome torácico agudo en 4/16 (25%), secuestro esplénico en 2/16 (13%), (uno de ellos precisó esplenectomía); dos o más procesos infecciosos en 9/16 (56%), de los que: 81% tuvo alguna infección respiratoria baja y 19% celulitis, meningitis, osteomielitis o bacteriemia por *Salmonella*. Dos de 16 (69%) estuvieron hospitalizados al menos dos veces por causas inherentes a la enfermedad, 3/16 (19%)

entre 5 y 6 veces, y 2/16 (13%) tuvieron una y ninguna hospitalización, respectivamente. Nueve de 16 (56%) recibieron transfusión de concentrado de hematíes.

Enseguida del seguimiento de 12 meses en tratamiento con hidroxiurea, de los 16 pacientes, uno falleció por sepsis de punto de partida desconocido y otro abandonó espontáneamente el tratamiento a los seis meses de iniciado. Las crisis dolorosas en número de 3 o más se observaron en 2/14 pacientes (14%), en 9/14 (64%) no se observó ninguna crisis dolorosa, ($p=0,001$) Figura 1. Ninguno de los pacientes tuvo síndrome torácico agudo o secuestro esplénico. El 71% de los pacientes no sufrió procesos infecciosos, ningún paciente ≥ 2 , y 4 pacientes sólo un proceso infeccioso; esto en oposición a lo observado antes del tratamiento cuando sólo 15% de los pacientes no había tenido procesos infecciosos y 57% ≥ 2 procesos. (Figura 2) Los procesos infecciosos respiratorios se mantuvieron como primera causa de morbilidad infecciosa. El número de hospitalizaciones disminuyó de 93 a 36%, 9/14 pacientes (64%) no requirieron hospitalización ($p=0,031$) Figura 3. El número de pacientes que ameritó transfusión de concentrado de hematíes disminuyó de 23 a 2% ($p=0,032$) Figura 4. La evaluación de los parámetros hematológicos, al iniciar y al finalizar el primer año de tratamiento, evidenció estabilidad de los valores de hemoglobina, GB y plaquetas, con ascenso en las cifras de hemoglobina fetal. Ningún paciente tuvo reacciones adversas, tipo anafilaxis, dermatopatías, mielotoxicidad ni

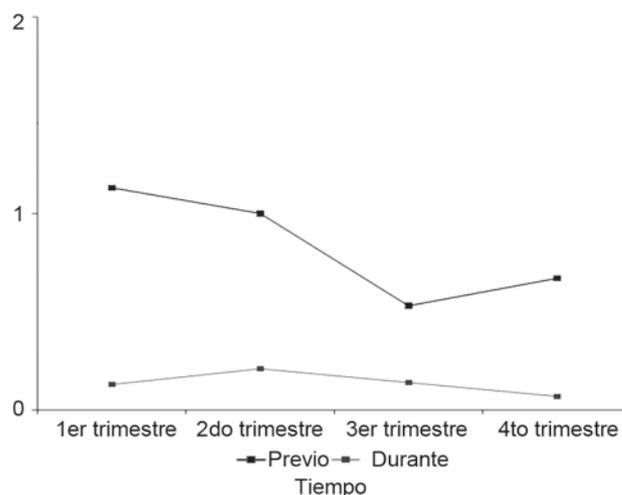


Figura 1. Distribución de la muestra según el número de crisis dolorosas por trimestres antes y durante el tratamiento con hidroxiurea.

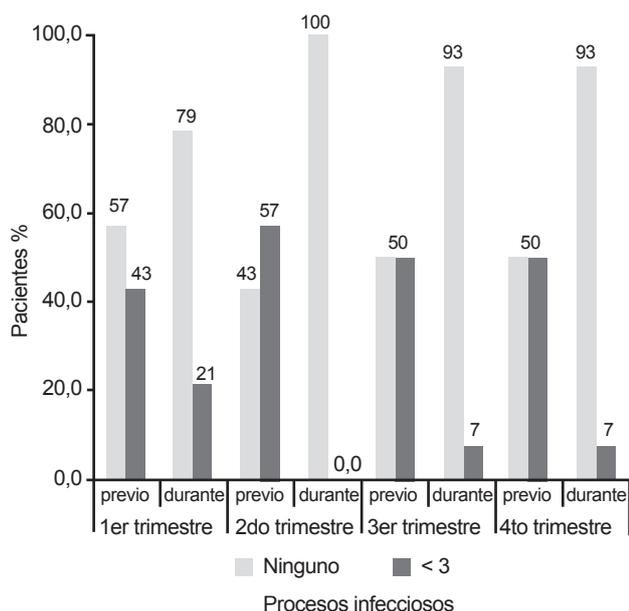


Figura 2. Distribución de la muestra según procesos infecciosos ocurridos por trimestre antes y durante el tratamiento con hidroxiurea.

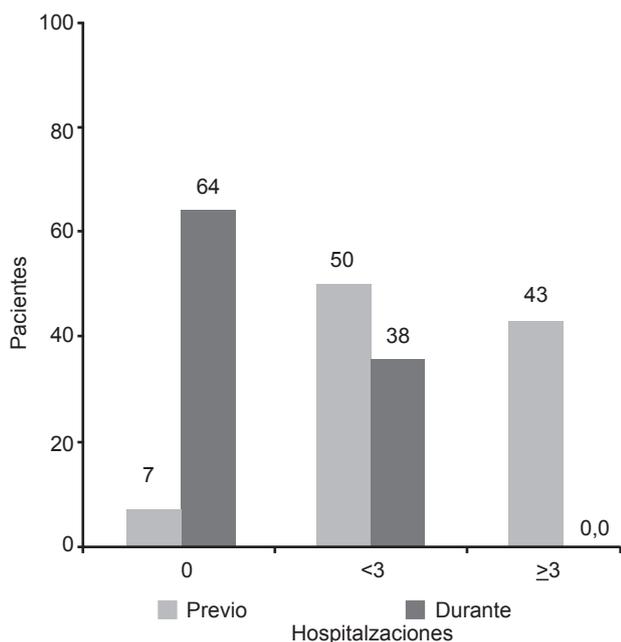


Figura 3. Distribución de la muestra según hospitalizaciones ocurridas antes y durante el tratamiento con hidroxiurea.

hepatotoxicidad. Al iniciar el tratamiento, 8/14 pacientes (57%) recibieron 20 mg/kg/día, 4 (29%) 15 mg/kg/día y 2 (14%) 10 mg/kg/día, que fue en ascenso de 1 a 2 mg/

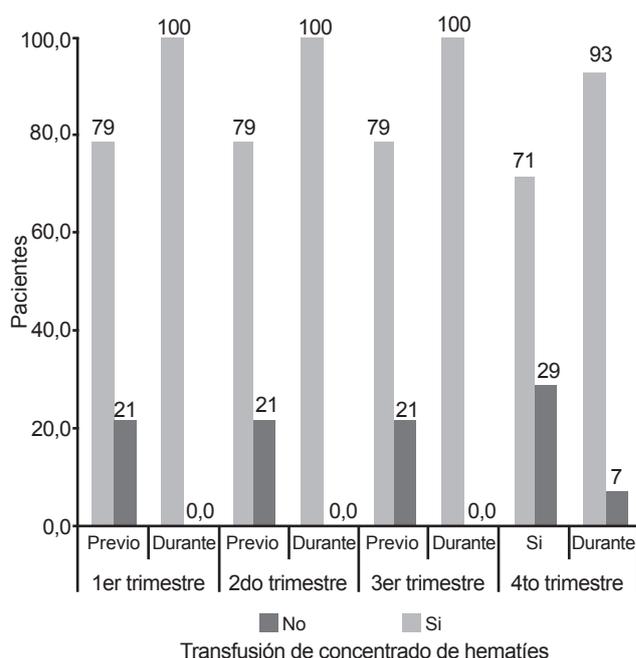


Figura 4. Distribución de la muestra según transfusión de concentrado de hematíes antes y durante el tratamiento con hidroxiurea.

kg peso cada seis semanas. Cuatro pacientes recibieron la mayor dosis indicada (25 mg/kg/día) a los 12 meses de tratamiento; 7 (50%) se mantuvieron en 22 mg/kg/día, 1 (7%) en 20 mg/kg/día, 1 (7%) en 23 mg/kg/día y 1 (7%) en 24 mg/kg/día. Al culminar los 12 primeros meses de tratamiento, 88% de los pacientes que ingresaron al estudio tuvieron adherencia y buena tolerancia al jarabe de hidroxiurea. El 81% de las madres refirió estar satisfechas con los cambios observados en la evolución clínica de sus hijos como resultado del tratamiento con hidroxiurea.

DISCUSION

La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la prescripción de hidroxiurea en el tratamiento de adultos con anemia drepanocítica en 1998. Desde entonces es un tratamiento regularmente utilizado y numerosos estudios han demostrado eficacia en la disminución de los síntomas de la enfermedad, mejoramiento de los parámetros hematológicos e incremento de los valores de hemoglobina fetal. En la población infantil la situación ha sido diferente porque los efectos favorables y desfavorables a mediano y largo plazo aún se desconocen porque los grupos de investigación clínica internacional han incluido pocos

pacientes y el seguimiento ha sido menor de cinco años. No obstante, existen algunas publicaciones que sirven de referencia al analizar nuestros resultados. Así, en cuanto al grupo tratado, el estudio HUSOFT incluyó niños con edad media de 3.4 años, 43% de ellos del sexo masculino,⁷ y el estudio de Ferster y su grupo⁵ en niños de 3.5 años, 52% masculinos. Ambos se corresponden con la distribución de la población seleccionada en nuestro estudio.

No existe un consenso general acerca de los criterios para seleccionar a los niños drepanocíticos a tratar con hidroxiurea. Para ello, los diferentes grupos han empleado los mismos parámetros utilizados en los adultos, esto es: más de tres crisis dolorosas en un año, síndrome torácico agudo, anemia grave sintomática y ACV. En este sentido, nuestros criterios de selección han seguido la misma orientación. Las crisis dolorosas graves se refieren a los episodios de dolor de aparición aguda que no cesan con analgésicos comunes y obligan a consultar a los centros de salud para yugularlo; son frecuentes durante la infancia y fuerzan a las madres a permanecer interminables horas en los departamentos de urgencias por control inadecuado del dolor de forma ambulatoria, o a convivir con el dolor moderado y persistente en sus hijos debido a la dificultad en la prescripción y compra de opiáceos. Al comparar nuestros resultados en el control del dolor con los resultados de grupos internacionales con poblaciones más numerosas y con mayor tiempo de observación, se observa que, el estudio HUSOFT no mostró diferencias en cuanto a la disminución de las crisis dolorosas ($p=0.87$),⁷ mientras que Ferster y sus colaboradores evidenciaron una diferencia significativa ($p=0.001$) al finalizar el primer año de tratamiento, manteniéndose esta tendencia durante los cuatro años siguientes.⁵ En nuestro estudio, con menor número de casos y menor tiempo de observación, todos los pacientes (100%) con tres o más crisis dolorosas al año disminuyeron sus consultas al departamento de urgencias pediátricas y 64% de los pacientes no tuvieron crisis dolorosas en el primer año de tratamiento.

Los síntomas y signos compatibles con síndrome torácico agudo son frecuentes en niños drepanocíticos en edad preescolar y su riesgo de aparición se asocia con cifras bajas de hemoglobina y altas de leucocitos. Estos eventos tienen una tasa de mortalidad cercana a 10% y casi siempre son desencadenados por infecciones virales, bacterianas o micóticas, o por vaso-oclusión, y también pueden ser resultado de edema pulmonar no cardiogénico o emboli-

zación pulmonar de trombos distantes. Cualquiera que sea su causa, el peligro mayor radica en los estados agudos y prolongados de hipoxemia y la diseminación de los procesos de falciformación que conducen a insuficiencia multiorgánica. La evaluación del estado pulmonar crónico revela enfermedad restrictiva y obstructiva, hipertensión pulmonar y diversos grados de hipoxemia crónica.^{1,2} Singh y sus colaboradores describieron los efectos benéficos de la hidroxiurea en tres pacientes con episodios recurrentes de síndrome torácico agudo.¹¹ El estudio HUSOFT mostró una disminución en la incidencia de síndrome torácico agudo de los pacientes no tratados de 24.5 a 7.5 eventos por 100 personas/año ($p=0.001$) a los dos años de tratamiento con hidroxiurea.⁷ Ferster y su grupo encontraron una disminución en el número de eventos de síndrome torácico agudo de 19 a 8 al concluir el estudio.⁵ En nuestro estudio observamos síndrome torácico agudo en cuatro pacientes antes del tratamiento con hidroxiurea, y ninguno al final del primer año de tratamiento ($p=0.001$). Sin embargo, el hecho de que la incidencia de síndrome torácico agudo disminuye progresivamente después de los cinco años de edad y lo pequeño de nuestra serie dificulta realizar conclusiones al respecto.

En cuanto a la incidencia de secuestro esplénico en los niños tratados con hidroxiurea es poco lo referido en los resultados clínicos de los grupos internacionales, donde básicamente se hace referencia a la función esplénica. En 2008, el *BABY HUG Phase III trial en el American Society of Hematology 50th Annual Meeting and Exposition* ratificó que la pérdida de la función esplénica comienza en el primer año de vida y se asocia con indicadores de severidad de la enfermedad, como cifras bajas de hemoglobina, hemoglobina fetal y leucocitosis. Concluye que el estudio imagenológico hepato-esplénico sulfur-coloide puede determinar dicha función, representando además una medida cuantitativa para evaluar el impacto de la terapia con hidroxiurea en la función esplénica a mediano y largo plazo.¹² El estudio HUSOFT extendido reportó una disminución significativa en la incidencia de asplenia luego de cuatro años de tratamiento con hidroxiurea en los preescolares admitidos al estudio HUSOFT original (43 vs 94% esperado) y planteó que, si bien la hidroxiurea pudiera prevenir la pérdida de función esplénica o restaurar la misma, ello aumentaría el riesgo de secuestro esplénico, por lo que debe precisarse el grado de esplenomegalia al momento de aumentar las dosis de hidroxiurea.⁷ Entre

nuestros pacientes sólo podemos señalar que dos habían tenido secuestro esplénico antes del tratamiento y ninguno posterior a ello.

El estudio multicéntrico de hidroxurea en anemia drepanocítica demostró que los pacientes tratados con hidroxurea tenían 44% menos hospitalizaciones que los tratados con placebo. Posteriormente, buscando la relación costo-beneficio de la hidroxurea se observó que la disminución en las hospitalizaciones y de los costos correspondió, en su mayoría, a la disminución de las crisis dolorosas.¹³ Al igual que nuestros datos, donde se observó disminución en el número de hospitalizaciones previo y durante la toma de la hidroxurea ($p=0.031$), Ferster y sus coautores analizaron la evolución clínica de 22 pacientes a los cinco años de tratamiento y confirmaron diferencias significativas en el número de hospitalizaciones ($p=0.002$) y días de hospitalización ($p<0.01$) cuando se comparó con el año previo al inicio de la hidroxurea.⁵ En cuanto a los motivos de admisión, Akar y sus coautores documentaron, en una revisión de 10 años en un hospital pediátrico de Kuwait, que las causas más comunes de ingresos a hospitalización fueron las crisis vaso-oclusivas (63.2%), secuestro esplénico (9.1%), crisis hemolíticas (8.8%) y síndrome torácico agudo (6.6%).¹⁴

El estudio HUSOFT no reportó infecciones oportunistas en ninguno de los pacientes durante los cuatro años de tratamiento.⁷ Las infecciones graves recurrentes pudieran ser la forma de presentación de anemia drepanocítica en los menores de tres años y ocupar el mayor porcentaje de hospitalizaciones y costos de salud pública entre este grupo de pacientes. Aunque no se encontró bibliografía específica acerca de la repercusión de la hidroxurea en la incidencia de procesos infecciosos, nuestros datos muestran una disminución significativa ($p=0.029$) en los mismos desde los pocos meses de iniciado el tratamiento con hidroxurea. Los procesos infecciosos respiratorios se mantuvieron como primera causa de morbilidad infecciosa.

Sileman y su grupo describen que la hidroxurea en niños drepanocíticos ha eliminado los requerimientos de transfusiones y se indica como profilaxis en pacientes con antecedente de accidente cerebro-vascular con sobrecarga de hierro por estar sometidos a régimen crónico de transfusiones.¹⁵ En la actualidad, se considera una alternativa posible como profilaxis secundaria en accidente cerebro-vascular.¹⁵ Ferster y sus coautores subestimaron sus resultados en cuanto a los requerimientos de transfusiones

debido a que la mayoría de éstas se realizó en pacientes con antecedentes de ACV o AIT que continuaban en programa de transfusión crónica meses después de iniciado el tratamiento con hidroxurea. En otros estudios, las transfusiones de concentrado de hematíes se indicaron previo a diversos tratamientos quirúrgicos no señalados.⁵ Nuestro estudio mostró una disminución significativa ($p=0.032$) de requerimiento de transfusiones de concentrado de hematíes durante el tratamiento con hidroxurea.

Las ventajas hematológicas de la terapia con hidroxurea a dosis máxima tolerada (DMT), definida por Ferster como la dosis de hidroxurea a la que aparece neutropenia moderada (valor absoluto de neutrófilos ≥ 500 y $\leq 1500\text{mm}^3$), incluyen aumentos significativos en las cifras de hemoglobina, volumen corpuscular medio y parámetros de hemoglobina fetal.⁵ En su estudio, la dosis inicial fue de 20 mg/kg/día con incrementos de 5 mg/kg basados en la respuesta clínica y ausencia de toxicidad, no hubo una guía fija para escalar y modificar las dosis, los pacientes iniciaron la terapia con hidroxurea con valores de hemoglobina de 8.2 g/dL y de hemoglobina fetal 7.3%, y a los 12 meses de tratamiento alcanzaron un valor de hemoglobina de 8.8 g/dL y hemoglobina fetal 16.7% con dosis no superiores a 25 mg/kg/día.⁵ La estrategia terapéutica planificada en nuestro estudio fue la recomendada por el *New England Pediatric Sickle Cell Consortium* (NPSCC), con dosis de inicio de 10-15 mg/kg/día e incrementos máximos de 5 mg/kg/día cada 4-6 semanas hasta una dosis máxima tolerada de 30-35 mg/kg/día.¹⁰ Nuestros pacientes iniciaron el tratamiento con valores de hemoglobina de 9.1 g/dL y hemoglobina fetal de 10.5% y a los 12 meses de tratamiento alcanzaron cifras de hemoglobina de 9.6 g/dL y hemoglobina fetal de 12.6%. El 50% de los pacientes recibió una dosis de 22 mg/kg/día y 28% la mayor dosis indicada (25 mg/kg/día). No se subió la dosis hasta la dosis máxima tolerada, a pesar de que en todo momento los pacientes refirieron buena tolerancia al medicamento y ausencia de manifestaciones clínicas. Quizá por ello no se evidenciaron cambios significativos entre los valores iniciales de los parámetros hematológicos y los obtenidos a los 12 meses de tratamiento. La otra razón implicada pudiera ser el corto tiempo de observación, pues los grupos de investigación clínica internacional reportan cambios significativos al comparar los parámetros hematológicos al momento de iniciar el tratamiento con los parámetros hematológicos luego de 24 a 36 meses de tratamiento.¹⁶

Sin embargo, esta falta de dosis máxima tolerada no fue obstáculo para observar la eficacia del medicamento. En el estudio multicéntrico de hidroxiurea se indicó aumento de la dosis del fármaco de 5 mg/kg/semana hasta alcanzar los mejores parámetros hematológicos sin evidencia de efectos adversos, la dosis máxima tolerada fue de 35 mg/kg/día. El estudio HUSOFT escaló la dosis de hidroxiurea 5 mg/kg cada seis meses en base a parámetros de laboratorio y respuesta clínica hasta una dosis máxima tolerada de 30 mg/kg/día y realizó la primera comparación de los parámetros hematológicos a los tres años de tratamiento. Sólo 10% de los pacientes tuvo neutropenia leve a moderada. Planteó que la edad pudiera ser un factor importante para toxicidad hematológica porque la incidencia de neutropenia disminuyó en los grupos en edad escolar.⁷

Al igual que lo señalado en la bibliografía internacional, entre nuestros pacientes no se observaron efectos adversos como: anafilaxia, dermatopatías, mielotoxicidad ni hepatotoxicidad. En conclusión, el tratamiento con hidroxiurea disminuyó las crisis dolorosas en 64% de los pacientes y la consulta a los servicios de urgencia por esta causa en 100% de ellos, e igualmente disminuyó de forma significativa los procesos infecciosos, hospitalizaciones y el requerimiento de transfusiones. No produjo cambios significativos en los valores hematológicos, excepto en las concentraciones de hemoglobina fetal. Fue bien tolerado y poco tóxico. A pesar de tratarse de una serie pequeña de pacientes, creemos que el tratamiento con hidroxiurea representa una buena alternativa al trasplante de médula ósea, la única terapia curativa definitiva de la anemia drepanocítica, en los pacientes que carecen de donante compatible, o que por diversas razones no pueden someterse a este tratamiento.

REFERENCIAS

- Embury Stephen, Hoffman Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2005; 510-705.
- Wong WC. Wintrobe's Hematology. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins Publisher; 2003. p.1032-1072.
- Salazar L. Raquel. La hemoglobina S en la población Venezolana. Invest Clín 2004; 45(2):175-183.
- Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in sickle cell anemia. NEJM 1995; 322: 1317-1322
- Ferster L, Tahriri P, Vermynen C, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. Blood 2001; 97(11): 3628-3632.
- Wang WC, Helms RW, Lynn HS, et al. Effect of Hydroxyurea on growth of children with sickle cell anemia: Results of the HUG-KIDS study. J Pediatr 2002;140(2): 225-229.
- Hankins J, Ware RE, Rogers ZR, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. Blood 2005;106(7): 2269-2274.
- ClinicalTrials.gov [database on the internet]. Bethesda (MD): National Institute of Health. [cited 2008 Oct 14]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00006400> (N. del T.: En español: [base de datos en Internet]. [citado 14 Oct 2008].
- Cokic VP, Andri SA, Stojilkovic SS, et al. Hydroxyurea nitrosylates and activates soluble guanylyl cyclase in human erythroid cells. Blood 2008;111(3):1117-1122
- Ryan K, Heeney M. Use of hydroxyurea in pediatric patients with sickle cell disease. NEPSCC May 2004; 1-5.
- Singh H, Dulhani N, Nel Kumar B, et al. Effective control of sickle cell disease with hydroxyurea therapy. Indian J of Pharmacol 2010;42:32-35.
- Rogers Zora R. Spleen function in infants with sickle cell anemia: Baseline data from the BABY HUG trial. 50th ASH Annual Meeting and Exposition, Online Program and Abstracts Jan 2009; Poster Board I-521.
- Lanzkron S, Haywood C Jr. Hospitalization rates and costs of care of patients with sickle cell anemia in the state of Maryland in the era of hydroxyurea. Am J Hematology 2006;81(12): 927-932.
- Akar NA, Adekile A. Ten-year review of hospital admissions among children with sickle cell disease in Kuwait. Medical Princ Prac 2008;17:404-408.
- Sileman H, Wali Y, Al Saadoon M, et al. Hydroxyurea or chronic exchange transfusions in patients with sickle cell disease: role of transcranial Doppler ultrasound in stroke prophylaxis. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(1):42-44.
- Zimmerman S, Schultz W. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. Blood 2004;103(6):2039-2046.

Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños

Leonardo Verduzco-Rodríguez,* Haydeé Cristina Verduzco-Aguirre,* Benjamín López-Ariza*

RESUMEN

Antecedentes: la bibliografía estadounidense reporta leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en 30% de los casos en niños. Se han encontrado diferencias en la frecuencia entre países desarrollados y en vías de desarrollo.

Objetivo: describir el cariotipo e inmunofenotipo de 40 casos consecutivos no seleccionados de leucemia linfoblástica aguda en niños vistos en el Hospital Regional de Río Blanco, Veracruz entre 2004 y 2007.

Material y método: ensayo retrospectivo en el que se estudió el cariotipo e inmunofenotipo de 40 casos consecutivos no seleccionados de leucemia linfoblástica aguda en niños del Hospital Regional de Río Blanco, Veracruz, entre 2004 y 2007. El inmunofenotipo se determinó en los Laboratorios Clínicos de Puebla y el cariotipo con estudio de bandas GTG en el laboratorio CIGEHUM de Veracruz, Ver.

Resultados: de los 40 pacientes, el 100% tuvo reporte de inmunofenotipo y 90% de cariotipo (36 casos). El 10% de los cultivos no fueron exitosos. El inmunofenotipo mostró: precursores B (77%), tipo T (5%), B madura (10%), mixtas e indiferenciadas (7%), que esencialmente no difiere de otras publicaciones. El cariotipo tuvo gran diferencia con respecto a otros reportes, con baja frecuencia de cariotipos hiperdiploides con 8%, y alta frecuencia de translocación 9:22 en 19%. Se encontró pseudodiploidía en 64% y cariotipo normal en 28% de los casos.

Conclusiones: la baja frecuencia de casos hiperdiploides podría explicarse por características epidemiológicas locales que apoyarían las hipótesis infecciosa y adrenal descritas en la génesis de la leucemia linfoblástica aguda. Una hipótesis unificadora contemplaría la eliminación de clonas leucémicas hiperdiploides que tienen mayor tendencia a la apoptosis espontánea mediante un patrón de infecciones mayor en los primeros años de la vida que modulan el sistema inmunológico del niño.

Palabras clave: leucemia, linfoblástica, hiperdiploide, niños

ABSTRACT

Background: American literature reports hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 30% of child patients. There are differences in frequency between developed and developing countries.

Methods: We obtained the karyotype and immunophenotype of 40 consecutive non-selected cases of ALL in children in the Regional Hospital of Río Blanco, Veracruz between 2004 and 2007. Immunophenotyping was done in Laboratorios Clínicos de Puebla, and karyotyping with GTG banding in Laboratorio CIGEHUM in Veracruz, Ver.

Results: Of the 40 patients, 100% were immunophenotyped and 90% karyotyped, because 10% of the cultures (4 cases) were not successful. Immunophenotype showed B precursors in 77%, T cells in 5%, mature B in 10%, mixed and undifferentiated in 7%, which is essentially similar to other publications. There was a great difference between our results in karyotyping with respect to other reports, since we found hyperdiploid karyotypes in 8% of cases and translocations t(9:22) in 19%. Pseudodiploidy was found in 64% of cases and a normal karyotype in 28%.

Conclusions: Low frequency of hyperdiploid cases in our series could be explained by local epidemiologic features that might support the adrenal and infectious hypotheses of the origin of ALL. A hypothesis that encompasses this could consist in the elimination of hyperdiploid leukemic clones with a marked tendency to spontaneous apoptosis by a greater incidence of infections in the first years of life that modulate the immune system of children.

Key words: Lymphoblastic, Leukemia, Hyperdiploid, Childhood.

* Hospital Regional de Río Blanco. Servicios de Salud de Veracruz.

Correspondencia: Dr. Leonardo Verduzco Rodríguez. Carretera Orizaba-Puebla, km 2 entronque autopista s/n. Río Blanco 94300 Veracruz, México. Correo electrónico: verduzcoh@prodigy.net.mx
Recibido: julio 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Verduzco-Rodríguez L, Verduzco-Aguirre HC, López-Ariza B. Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños. Rev Hematol Mex 2012;13(4):172-176.

www.nietoeditores.com.mx

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en la infancia. Gracias a las mejores herramientas diagnósticas y a los protocolos de tratamiento probados en las últimas décadas, en la actualidad la supervivencia libre de eventos es superior a 80% en países desarrollados.¹

Sin embargo, el panorama no es precisamente el mismo en México porque se observan desde mayores cifras de mortalidad temprana (incluso 18% contra 1.6-4% en países desarrollados) hasta menor supervivencia libre de eventos.²

Existen varios factores que pueden explicar esta diferencia, algunos ya se han descrito, como el efecto de la desnutrición y otras condiciones relacionadas con la situación socioeconómica de los pacientes y su influencia en la respuesta al tratamiento. Se han documentado otros factores, como la influencia del grado de escolaridad de la familia del paciente en el apego al tratamiento oral en la fase de mantenimiento. También existen evidencias de que los factores raciales y genéticos influyen en menor supervivencia en pacientes hispanos, aún cuando sean tratados en países desarrollados y con los protocolos más avanzados.³

No obstante, todos estos factores no explican completamente la diferencia entre los desenlaces de los pacientes mexicanos y los del resto del mundo. Entre las leucemias linfoblásticas agudas existen factores previos al tratamiento ya ampliamente reconocidos que otorgan mayor o menor riesgo, como: la edad, el sexo, el inmunofenotipo y las alteraciones citogenéticas, entre otros.

Existe un subgrupo de bajo riesgo debidamente definido y caracterizado por el cariotipo hiperdiploide, sobre todo en el rango de 51 a 65 cromosomas. En la bibliografía de Estados Unidos se reporta que este grupo abarca 30% del total de casos de leucemia linfoblástica aguda; es más común en edades de 2 a 9 años y en mujeres. Estos pacientes tienen un curso clínico moderado, con cifras bajas de leucocitos y poca incidencia de adenomegalia o visceromegalia. También muestran mejor respuesta a la quimioterapia, sobre todo al metotrexato. Esto se ha explicado tanto por la mayor acumulación de poliglutamatos de metotrexato con mayor número de cromosomas, como por la mayor proporción de células en fase S que, además, tienen una marcada tendencia a la apoptosis espontánea, como se ha demostrado en cultivos celulares.^{4,5} En cambio, se describen como características citogenéticas de alto riesgo las traslocaciones t(8;14)[MYC-IgH], t(4;11)[MLL-

AF4] y t(9;22)[BCR-ABL1], y un cariotipo hipodiploide, especialmente con números de cromosomas cercanos a la haploidía.

En la actualidad se dispone de pocos datos acerca de las características citogenéticas de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes de nuestro país fuera de la Ciudad de México. Esto se debe, principalmente, a la falta de recursos, pues hace apenas una década sólo se realizaban estos estudios de manera rutinaria en tres instituciones mexicanas, como se mencionó en el Primer Consenso de Leucemia Aguda Linfoblástica Pediátrica del país de 1997.⁶ En el año 2001, en la zona metropolitana de la Ciudad de México se reportó que la frecuencia de leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide fue de 36% de 131 casos de leucemia linfoblástica aguda, la mayoría de tipo L-1.⁷

El objetivo de este trabajo es describir el cariotipo e inmunofenotipo de 40 casos consecutivos no seleccionados de leucemia linfoblástica aguda en niños vistos en el Hospital Regional de Río Blanco, Veracruz, entre 2004 y 2007. Este hospital pertenece a la Secretaría de Salud de Veracruz y en la actualidad cuenta con un área de influencia de aproximadamente un millón de habitantes. La mayoría habitan en zonas rurales, correspondientes a 56 municipios, entre ellos cinco que se consideran de más alta marginación del país, con población predominantemente indígena. El hospital cuenta con un servicio de Hematología Oncología Pediátrica con área física especializada.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se analizaron 40 casos consecutivos de leucemia linfoblástica aguda en niños de 1-17 años de edad vistos en la consulta durante un periodo de cuatro años (2004-2007) en el Hospital Regional de Río Blanco, Veracruz.

El diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se estableció mediante el cuadro clínico, el estudio de frotis de sangre periférica, el aspirado de la médula ósea y el inmunofenotipo.

A todos los pacientes se les tomaron dos muestras extras de aspirado de médula ósea para la determinación del inmunofenotipo y del cariotipo convencional con cultivo y análisis de metafases, que se procesaron en laboratorios de referencia. El inmunofenotipo se determinó en los Laboratorios Clínicos de Puebla y el cariotipo con estudio de bandas G-T-G en el laboratorio CIGEHUM de

Veracruz, Ver. No se realizaron pruebas de FISH, cariotipo espectral o PCR.

En este reporte se presentan los resultados del inmunofenotipo y cariotipo convencional de todos los casos de leucemia linfoblástica aguda observados como cuadros de frecuencias en comparación con los datos de la bibliografía.

RESULTADOS

La edad promedio de los 40 pacientes fue de 7.41 años con DE de 4.76 con una distribución por sexo de 65% masculinos y 35% femeninos.

De los 40 pacientes estudiados, el 100% tuvo reporte de inmunofenotipo y 90% de cariotipo (36 casos) pues 10% de los cultivos (4 casos) no fueron exitosos para determinar el cariotipo.

El inmunofenotipo se muestra en el Cuadro 1, ahí se señalan las frecuencias de los tipos de precursores B, tipo T, B madura, mixtas e indiferenciadas que esencialmente no difieren de los encontrados en otras publicaciones mexicanas.

Cuadro 1. Inmunofenotipo

<i>Inmunofenotipo</i>	<i>Bibliografía mexicana (Ref. 22)</i>	<i>HRRB (40 casos)</i>
Precursos B	73%	77%
Tipo T	12%	5%
B madura	8%	10%
Mixta e indiferenciada	7%	7%
Total	100%	100%

Los resultados del cariotipo se muestran en el Cuadro 2 en donde se establece una comparación con lo reportado en otras publicaciones y en donde se destacan, para los fines de este trabajo, los siguientes puntos:

- 1) Baja frecuencia de cariotipos hiperdiploides encontrados en sólo 8%.
- 2) Alta frecuencia de translocación 9:22 BCR-ABL en 19% de los casos.
- 3) Frecuencia de pseudodiploidía de 64%, de acuerdo con lo reportado en otras series.
- 4) 28% de cariotipos normales, según lo reportado en otras series.

Cuadro 2. Resultados del cariotipo

<i>Cariotipo</i>	<i>Bibliografía</i>	<i>HRRB</i>	<i>No.Casos</i>
Alteraciones numéricas			
Hiperdiploides (más de 46 cromosomas)	25-39%	8%	3
Hipodiploides (menos de 46 cromosomas)	7-9%	0%	0
Pseudodiploidia (46 cromosomas y alt.estruct.)	30-60%	64%	23
Diploidia normal (46 cromosomas sin alteraciones)	26-40%	28%	10
Total		100%	36
Alteraciones estructurales			
Philadelphia t 9:22 (gen BCR-ABL)	2-5%	19%	7
Translocaciones del 11 (gen MLL)	6-10%	11%	4
Translocaciones del 19 (gen PBX1/E2A)	5-6%	0%	0
Translocaciones del 8 (gen c-myc)	5%	14%	5
Delección 6q (gen c-myb)	4%	0%	0
Translocaciones y del del 12 (gen TEL-AML1)	5-20%	14%	5
Otras delecciones o translocaciones	10%	6%	2
Total		64%	23

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En virtud de que la frecuencia de cariotipos normales (28%) y pseudodiploides (64%) fue muy similar a lo reportado en otras series, el hecho que llama más la atención es la baja frecuencia de cariotipos hiperdiploides.

La alta hiperdiploidía es la alteración citogenética más frecuente en la leucemia linfoblástica aguda de la niñez y se caracteriza, citogenéticamente, por una ganancia de los cromosomas X, 4, 6, 10, 14, 17, 18,21 y por un favorable pronóstico.⁸

La frecuencia mundial de leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide varía en realidad en las diferentes regiones del mundo según la información existente y depende mucho de las técnicas empleadas. Sin embargo, existe una tendencia a la mayor frecuencia en países más desarrollados, e incluso mayor frecuencia en zonas más desarrolladas dentro de un mismo país (Cuadro 3).^{7, 9-17}

Mientras que en los países nórdicos industrializados, como Dinamarca, Finlandia, Islandia, Suecia y Noruega se encontró hiperdiploidía elevada en 46% de los pacientes, en otros países en vías de industrialización, como Corea,

Cuadro 3. Frecuencia relativa de leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en diversos países

<i>País (referencia)</i>	<i>Casos estudiados</i>	<i>% Hiperdiploides</i>
Países Nórdicos (9)	787	46%
Reino Unido (10)	502	39%
USA (11)	364	33%
China (12)	124	29%
Brasil (13)	100	30%
Costa Rica (14)	177	39%
India (15)	78	15%
Corea (16)	132	17%
Egipto (17)	40	17%
México D.F. (7)	131	36%
México (serie actual)	40	8%

Egipto e India, se ha descrito mayor incidencia de casos de alto riesgo, con sólo 15 a 17% de casos hiperdiploides.

Para tratar de explicar la diferencia entre los resultados obtenidos en nuestro hospital y los de otros centros se plantean varias hipótesis.

Una posibilidad asumiría que los casos hiperdiploides se pierden en nuestra región antes de recibir atención médica en nuestro hospital. La posibilidad de que los pacientes acudan a otro hospital en nuestra área es muy baja, ya que no existe otro centro de referencia con servicios de Hematología y Oncología para pacientes sin seguridad social en la región y el nivel socioeconómico de nuestros pacientes es tan bajo que impide habitualmente la atención en el medio privado.

Por el contrario, dado que muchos de nuestros pacientes proceden de zonas alejadas y de difícil acceso, es mejor pensar como causa de pérdida de casos en una mortalidad temprana elevada, antes de recibir atención. Es difícil explicar por qué esto ocurriría sólo con la leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide y no con el resto de las leucemias linfoblásticas agudas. En el terreno de la generación de hipótesis pudiera pensarse que las características clínicas de poca leucocitosis, poca adenomegalia y visceromegalia y predisposición a la apoptosis espontánea de este tipo de leucemias sería suficiente como para presentar una respuesta favorable a un tratamiento con esteroides en el primer nivel de atención. Esto lo creemos también muy poco probable, pues aunque la prescripción de esteroides es común en nuestro medio sin tener un diagnóstico hematológico preciso, la respuesta a esteroides en una leucemia linfoblástica aguda sería de

muy corta duración con una recaída inmediata, generando la necesidad de buscar atención médica en la única unidad médica disponible en la región.

Está descrito el papel protector de las infecciones en la infancia temprana sobre el riesgo de padecer leucemia linfoblástica aguda, sobre todo de precursores de células B. Estas infecciones estimulan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con la obtención de una concentración de cortisol plasmático que podría ser suficiente para eliminar los clones leucémicos que se originan durante la vida fetal. A esta hipótesis para explicar la mayor frecuencia de leucemia en países desarrollados se le ha llamado la "hipótesis adrenal"^{18,19}.

En las regiones en vías de desarrollo hay una alta incidencia de infecciones en la infancia debidas a factores socioeconómicos, como: mayor número de hijos, condiciones de hacinamiento en el hogar y menor acceso a la atención médica. Nuestra región del estado de Veracruz muestra un grado extremo de marginación social y en un reporte nuestro previo informamos, en 1998, en otra serie de 36 casos de leucemia linfoblástica aguda, 75% de pacientes de alto riesgo clínico determinado por edad (53% menor de 2 años o mayor de 9 años), número de leucocitos (36% más de 50,000 leucocitos) y morfología (39% tipo L-2) pues en esa época no contábamos con inmunofenotipo ni cariotipo.²⁰

En este ensayo, de acuerdo con el riesgo citogenético tenemos evidencia de que los pacientes tratados en nuestro hospital conforman un grupo genético de alto riesgo por alto porcentaje de translocaciones de mal pronóstico, como: 19% de t(9:22)[BCR-ABL1] y escasa representación de leucemias de buen pronóstico, como las hiperdiploides que sólo se ven en 8% de los casos, lo que está de acuerdo con las características clínicas habitualmente observadas en nuestra región.

Así, como se ha informado que las translocaciones cromosómicas en casos de leucemia linfoblástica aguda pueden detectarse en muestras tomadas al nacimiento y que demuestran que la clona leucémica existía desde ese momento, ya existe un reporte que demuestra la existencia de una clona hiperdiploide con características inmunofenotípicas pre-B en la sangre de cordón umbilical de un paciente que después tuvo leucemia linfoblástica aguda.²¹

Una hipótesis unificadora que explicaría la menor frecuencia de leucemias hiperdiploides en países en vías de desarrollo y en zonas de alta marginación social

contemplaría la eliminación de clonas leucémicas hiperdiploides que tienen mayor tendencia a la apoptosis espontánea mediante un patrón de infecciones mayor en los primeros años de la vida que modulan el sistema inmunológico del niño.

REFERENCIAS

1. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535-1548.
2. López Facundo NA, Talavera Piña JO, Tejocote Romero I. Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico. *GAMO* 2008;7:93-101.
3. Bhatia S, Sather HN, Heerema NA, Trigg ME. Racial and ethnic differences in survival of Children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:1957-1964.
4. Zhang Y, Lu J, van den Berghe J, Lee SH. Increased incidence of spontaneous apoptosis in the bone marrow of hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol* 2002;30:333-339.
5. Ito C, Kumagai M, et al. Hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia with 51 to 65 chromosomes: a distinct biological entity with a marked propensity to undergo apoptosis. *Blood* 1999;93:315-320.
6. Rivera-Luna R. Primer Consenso de Leucemia Aguda Linfoblástica Pediátrica En México. *Rev Invest Clin* 1997;49:309-316.
7. Perez-Vera P, Mujica-Sánchez M, Carnevale A, Rivera-Luna R, Paredes A, et al. Cytogenetic in acute lymphoblastic leukemia in Mexican Children: an Institutional experience. *Arch Med Res* 2001;32:202-207.
8. Paulsson K, Johansson B. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48:637-660.
9. Forestier E, Johansson B, et al. Cytogenetic findings in a population-based series of 787 childhood acute lymphoblastic leukemias from the Nordic countries. The NOPHO Leukemia Cytogenetic Study Group. *Eur J Haematol* 2000;64:194-200.
10. Chessels JM, Swansbury GJ. Cytogenetics and prognosis in childhood lymphoblastic leukaemia: results of MRC UKALL X. Medical Research Council Working Party in Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 1997;99:93-100.
11. Pui CH, Williams DL, Roberson PK, Raimondi SC, et al Correlation of karyotype and immunophenotype in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:56-61.
12. Chai YH, Lü H, Li JQ, Lu J, Xiao PF, He YX, Shao XJ. Classical and molecular cytogenetic abnormalities in 124 pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2007;45:684-686.
13. Silva ML, Ornellas de Souza MH. Cytogenetic analysis of 100 consecutive newly diagnosed cases of acutelymphoblastic leukemia in Rio de Janeiro. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;137:85-90.
14. Venegas P, Rivera J. Estudios citogenéticos en niños con Leucemia Linfocítica Aguda-B en Costa Rica. *Rev Biol Trop* 52:551-558.
15. Amare P, Gladstone B, et al. Clinical significance of cytogenetic findings at diagnosis and in remission in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia: experience from India. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;110:44-53.
16. Kwon YJ, Lee JW. Cytogenetic analysis in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience at a single institution in Korea. *Int J Hematol* 2009;89(2):150-158.
17. Settin A, Al Haggar M. Prognostic cytogenetic markers in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatrics* 2007;74:255-263.
18. Schmiegelow K, Vestergaard T, Nielsen SM, Hjalgrim H. Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. *Leukemia* 2008; 22:2137-2141.
19. Urayama KY, Ma X, et al. Early life exposure to infections and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2011;128:1632-1643.
20. Verduzco-Rodríguez L, Ibarra-Colado J. Tratamiento de leucemia aguda linfoblástica en niños de escasos recursos en un hospital comunitario del estado de Veracruz. *Rev Invest Clin* 1998;50:477-481.
21. Maia AT, Tussiwand R. Identification of preleukemic precursors of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in cord blood. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;40(1):38-43.
22. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355.

Mutaciones del módulo FLT3 en leucemia aguda mieloblástica

Jorge Cuervo-Sierra,* José Carlos Jaime-Pérez,* David Gómez-Almaguer*

RESUMEN

La leucemia mieloblástica aguda tiene altas morbilidad y mortalidad relacionadas con tasas altas de recaída temprana o enfermedad resistente. Entre los factores pronóstico utilizados para estratificar el riesgo de la enfermedad están: la edad, el número de leucocitos al diagnóstico, la citogenética y la etiología (si es secundaria a quimioterapia o a otras neoplasias). A pesar de dichos factores no se tiene un marcador preciso que defina el riesgo de enfermedad resistente o de difícil control. Las mutaciones del receptor de FLT3, específicamente las mutaciones por duplicación en tándem interna (ITD-FLT3), se han relacionado con un pronóstico desfavorable y altas tasas de recaída, a pesar de los esquemas de tratamiento intensivos que incluyen quimioterapia más inhibidores específicos del receptor FLT3 o, inclusive, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Se han tratado de correlacionar las mutaciones del FLT3 con alteraciones citogenéticas, sobre todo en la población clasificada como de riesgo intermedio (citogenética normal) en las que se observan ciertas asociaciones que mejoran o empobrecen el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda. En la actualidad se sigue investigando acerca del papel de los inhibidores del FLT3 junto con otros fármacos dirigidos específicamente a regular los mecanismos fisiopatogénicos múltiples implicados en la leucemia mieloblástica aguda. En este artículo se revisa el estado actual del conocimiento de las mutaciones del FLT3 y su impacto en el curso de la leucemia mieloblástica aguda.

Palabras clave: mutaciones del módulo FLT3, leucemia aguda mieloblástica.

ABSTRACT

Acute myeloblastic leukemia (AML) has a high morbidity and mortality related to high early relapse rates and frequent refractory disease. Among the prognostic factors used for stratifying the disease risk are the age, the white blood cell count at diagnosis, the cytogenetics, the AML etiology (chemotherapy related or neoplasia related); despite these factors there is no accurate marker to define risk of refractory or uncontrolled disease. The FLT3 receptor mutations, specifically internal tandem duplication mutations (ITD-FLT3), have been associated with adverse outcome and high relapse rates despite the intensive treatment schemes including chemotherapy plus specific FLT3 inhibitors or allogeneic stem cell transplantation. Attempts to correlate FLT3 mutations with cytogenetics have found several associations between normal cytogenetics or intermediate risk and the ITD-FLT3 mutations, some favor the prognostic and others do not. Currently there are investigations trying to define the role of the FLT3 inhibitors and other drugs directed to overcome the different pathophysiological mechanisms involved in AML. This article is intended to review the state of knowledge of FLT3 mutations and its impact on the clinical course of AML.

Key words: Acute myeloblastic leukemia, FLT3 receptor mutations.

* Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. José E. González, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey.

Correspondencia: Dr. Jorge Cuervo Sierra. Servicio de Hematología. Centro Universitario contra el Cáncer. Avenida Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, Monterrey 64460 NL. México. Correo electrónico: plus1996@gmail.com

Recibido: julio 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Cuervo-Sierra J, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D. Mutaciones del módulo FLT3 en leucemia aguda mieloblástica. Rev Hematol Mex 2012;13(4):177-184.

www.nietoeditores.com.mx

La leucemia mieloide aguda tiene una incidencia de 3.7 por cada 100,000 habitantes, con aproximadamente 12,000 casos nuevos diagnosticados cada año en Estados Unidos y más de 90% de esos casos ocurren en adultos. La leucemia mieloblástica aguda es una de las primeras 10 causas de mortalidad por cáncer en adultos de uno y otro sexo, y es la segunda causa más frecuente de leucemias después de la leucemia linfocítica crónica, pero ocupa el primer lugar en muertes con 8,950 decesos por año.¹

El riesgo de enfermedad se incrementa diez veces a partir de los 30 años (1 caso por cada 100,000 habitantes)

hasta los 65 años (1 caso por cada 10,000 habitantes). La mediana de edad en la leucemia mieloblástica aguda es de 70 años. El pronóstico de la enfermedad está directamente relacionado con la edad; la supervivencia a cinco años para menores de 65 años es de 37.9% y para mayores de 65 es de 5.1%.² El esquema de quimioterapia aceptado como patrón de referencia para su tratamiento consta de una antraciclina y arabinósido de citosina (conocido convencionalmente como esquema 7+3).³ Con este esquema se alcanzan remisiones completas en 60 a 80% de los casos de adultos jóvenes y en 40 a 60% de los casos de adultos mayores.

La supervivencia libre de eventos a largo plazo permanece entre 35 y 50% en niños y adultos jóvenes, 20 a 30% en adultos mayores y menos de 10% en pacientes mayores de 60 años de edad.⁴ Luego de lograr la remisión se requiere tratamiento adicional para prevenir la recaída. Pueden utilizarse cursos de quimioterapia de consolidación (tres, en promedio) o realizar un trasplante de células hematopoyéticas, dependiendo del riesgo de la enfermedad.

En la leucemia mieloblástica aguda existen factores pronóstico que predicen la respuesta del individuo al tratamiento,⁵ entre ellos:

1. La edad, los pacientes mayores de 60 años tienen peor pronóstico.
2. Alteraciones citogenéticas, como traslocación 8;21 [t(8;21)], inversión del 16 [inv(16)], traslocación 15;17 [t(15;17)] y traslocación 16;16 [t(16;16)], que generalmente se asocian con buen pronóstico. Las monosomías 5 y 7, al igual que los cariotipos complejos, son más frecuentes en los adultos mayores pero implican pobre pronóstico.
3. Expresión aumentada de genes de resistencia multidroga, característica adversa que se encuentra frecuentemente en pacientes de mayor edad.
4. La leucocitosis mayor de 100000/mm³ se asocia con riesgo aumentado de muerte temprana.
5. La leucemia secundaria a un síndrome mielodisplásico o a tratamiento previo con quimioterapia tiene, en general, un pronóstico desfavorable.
6. Las mutaciones del FLT3 (gen que codifica un receptor de tirosin cinasa) se encuentran, incluso, en 30% de las leucemia mieloblástica aguda y se asocian con pobre pronóstico (principalmente la duplicación en tándem interna o ITD).

La evolución clínica de la leucemia mieloblástica aguda tiende a ser desfavorable, con altas tasas de recaída temprana (duración mediana de la remisión de 1-2 años) o de enfermedad resistente (hasta 20% de pacientes no alcanzarán la remisión con el tratamiento convencional) lo que se ve reflejado en la alta tasa de mortalidad.

FLT3 y leucemia mieloblástica aguda

El FLT3 es un receptor de tirosin cinasa que pertenece a la misma familia que el FMS, KIT y los dos genes que codifican el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) alfa y beta (Figura 1). El gen murino se clonó por primera vez y se le denominó “tirosin cinasa 3 like FMS”. El homólogo del FLT3 humano se clonó poco después de una biblioteca de DNAC de CD34 humano y se llamó inicialmente STK-1, por “Tirosin cinasa 1 de célula tallo”. Más tarde, el nombre que se aceptó para este receptor fue el de FLT3. El FLT3 normalmente es expresado por las células progenitoras hematopoyéticas y esa expresión se pierde conforme estas células se diferencian. Este receptor tiene un papel importante en la supervivencia, diferenciación y proliferación. Su ligando, el ligando FLT3 (FL), produce expansión sinérgica de las células progenitoras hematopoyéticas cuando se combina con otros factores de crecimiento *in vitro*.⁶

El FLT3 se encuentra mutado hasta en un tercio de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda, ya sea por duplicaciones en tándem internas (ITD) del módulo yuxtamembrana o por mutaciones puntuales que casi siempre afectan el módulo cinasa (KD). Ambos tipos de mutación activan, constitutivamente, al FLT3^{6,7} con la

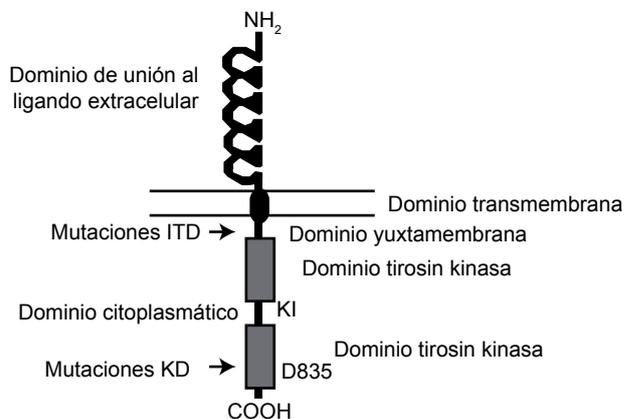


Figura 1. Estructura del FLT3

consecuente inducción del crecimiento celular e inhibición de la apoptosis a través de la activación de una cascada de señalización de diversas proteínas.

Las mutaciones por duplicación en tándem interna son de 3-400 pares de bases y mapean la región yuxtamembrana. Las mutaciones puntuales involucran con más frecuencia el ácido aspártico 835 del módulo cinasa (KD). Diversos estudios sugieren que las mutaciones FLT3/ITD se asocian con peor pronóstico debido a mayor tasa de recaídas y a supervivencia global reducida.⁸⁻¹⁰ Debido a esto se han desarrollado moléculas que inhiben la tirosin cinasa, específicamente contra el FLT3 con resultados variables. Los pacientes con leucemia mieloblástica aguda sin mutaciones del FLT3 al diagnóstico pueden adquirirlas en el curso de la enfermedad, que generalmente se detectan al momento de la recaída. Cuando las mutaciones de FLT3 se combinan con otras alteraciones genéticas, ocurre la transformación completa a leucemia mieloblástica aguda. La respuesta en los pacientes que reciben inhibidores de FLT3 generalmente se limita a la desaparición de las células leucémicas sólo en la sangre periférica, mientras que las respuestas mayores en la médula ósea son infrecuentes. En la mayoría de los pacientes la respuesta es de corta duración, con reaparición de blastos en la sangre periférica en semanas a meses.

La incidencia de mutaciones por duplicación en tándem interna es menor en la población pediátrica con leucemia mieloblástica aguda (15%), lo que se debe a la baja frecuencia de mutaciones FLT3 en la población menor de 10 años. Los niños tienen casi igual incidencia de mutaciones del módulo cinasa (KD) que los adultos.⁷ La mutación del módulo cinasa tiene una incidencia relativamente baja y su valor pronóstico no ha sido completamente determinado. Algunos estudios han mostrado que la supervivencia de los pacientes con la mutación del módulo de cinasa (TKD) al diagnóstico fue mucho mayor que la de los que no tenían tal alteración.¹¹

Mutaciones del FLT3 en otras leucemias

El FLT3 se sobreexpresa en el ARN de las proteínas, en la mayor parte de los linfocitos B y en la leucemia mieloblástica aguda. También se sobreexpresa en un subgrupo pequeño de LLAT y en la leucemia granulocítica crónica (LGC). Está demostrado que las células leucémicas de la LLAT y de la leucemia mieloblástica aguda con frecuencia coexpresan el ligando de FLT3 (FL), ajustando así a

señalamiento autocrinas o paracrinas que conducen a la activación constitutiva del FLT3.¹² *In vitro* el ligando de FLT3 estimula la proliferación de muchas líneas celulares derivadas de leucemia, al igual que muestras de leucemia mieloblástica aguda. Las mutaciones FLT3/ITD ocurren con menos frecuencia en la leucemia linfoblástica aguda (1%) y generalmente lo hacen en casos de leucemia bifenotípica. Las mutaciones que activan el FLT3 ocurren con más frecuencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que tienen hiperdiploidia y rearrreglos de leucemia de línea mixta (MLL), hasta en 5 a 22%.

Subtipos de FLT3

Un grupo con mal pronóstico son los pacientes con mutaciones de duplicación en tándem interna y que han perdido la copia tipo salvaje (wild) del FLT3. No todos los pacientes con ITD/FLT3 tienen mal pronóstico. En los casos donde la relación alélica (relación de tipo mutante al salvaje de FLT3 detectado por amplificación de PCR) es baja, los pacientes tienen una supervivencia comparable con los pacientes con leucemia mieloblástica aguda sin mutaciones del FLT3. Al parecer, el tamaño del ITD influye en el pronóstico; los pacientes con ITD más largos tienen peor pronóstico que los que tienen ITD cortos.⁶

FLT3 en el adulto mayor

Se ha descrito que la prevalencia de las mutaciones ITD/FLT3 en la leucemia mieloblástica aguda es dependiente de la edad, ocurre en más de 35% de los casos en pacientes mayores de 55 años.^{5,13} En los pacientes con leucemia mieloblástica aguda mayores de 60 años no se ha encontrado una relación en cuanto a mal pronóstico; sin embargo, se piensa que esos pacientes, *per se*, ya tienen un pronóstico sombrío sólo por la edad y detectar influencias negativas adicionales podría ser más difícil que en la población de menor edad.

Monitoreo del FLT3 en leucemia mieloblástica aguda y síndromes mielodisplásicos

Las mutaciones de FLT3 se encuentran incluso en 3 a 5% de los casos nuevos de pacientes con síndromes mielodisplásicos. Debido a que los pacientes con síndromes mielodisplásicos sin mutaciones del FLT3 a veces se diagnostican cuando ya han progresado a leucemia mieloblástica aguda, en dichos pacientes se podría utilizar la detección de la mutación de FLT3 como indicador temprano de riesgo de leucemogénesis.⁵

Situación de la leucemia mieloblástica aguda en México

En México existe poca información epidemiológica de leucemia mieloblástica aguda.^{14-16,19-20} El registro histopatológico de neoplasias malignas de México reporta una incidencia anual de leucemias agudas en la población general de 2 por cada 100,000 habitantes al año; para la leucemia mielóide aguda es de 0.7 por cada 100,000 habitantes al año. En un grupo de 43 pacientes con leucemia mieloblástica aguda tratados con un esquema 7+3, la tasa de remisiones completas fue de 60%, con 61% de pacientes con recaídas postinducción a la remisión. La mortalidad en la inducción a la remisión fue de 30%. La supervivencia a 12 y 78 meses fue de 50 y 18%, respectivamente.¹⁵

En el Hospital Universitario Dr. José E. González de Monterrey, en 135 pacientes con diagnóstico de novo de leucemia mieloblástica aguda en un periodo de siete años, se encontró que entre los pacientes con leucemia mieloblástica aguda no M3 se obtuvo algún tipo de respuesta en 57.4% de los casos (51.7% remisiones completas y 5.7% RP) y 13.8% tuvieron falla al tratamiento. La supervivencia de estos pacientes fue de 11.9 meses, con mortalidad durante la inducción a la remisión de 24.1%.¹⁶ Ninguno de estos pacientes tenía estratificación de riesgo basada en marcadores moleculares, sólo en la clasificación clínica y la citogenética.

Estudios de FLT3 en Latinoamérica

En Latinoamérica se han realizado estudios de la prevalencia de las mutaciones del FLT3 en la leucemia mieloblástica aguda y se ha correlacionado con la citogenética convencional (cariotipo). De 40 pacientes del Hospital de Sao Paulo, Brasil, con leucemia mieloblástica aguda de novo 10 (25%) tenían FLT3/ITD (duplicación en tándem interna del FLT3).¹⁷ El 40% (4 pacientes) tenía un cariotipo de riesgo intermedio, 10% (1 paciente) con cariotipo de alto riesgo, 30% (3 pacientes) con cariotipo de riesgo favorable y 20% (2 pacientes) con cariotipo no definido. Se encontró la misma frecuencia de leucemia mieloblástica aguda con FLT3/ITD en los grupos de pronóstico favorable e intermedio. Lucena-Araujo y su grupo,¹⁸ en Brasil, observaron una prevalencia de FLT3/ITD de 23.6% entre 169 pacientes y la supervivencia global media de los pacientes con FLT3/ITD en ese estudio fue significativamente inferior a la de los pacientes sin la mutación (5.8 meses vs 25.8 meses, 95% IC: 13.5-38 meses, $p=0.004$). Como datos locales de México, Arana-Trejo y sus coautores¹⁹ encontraron una prevalencia de

mutaciones del FLT3 de 15% en una población de 20 pacientes del Distrito Federal y Ruiz-Arguelles²⁰ encontró una prevalencia de 13% en 31 pacientes. En general, son pocos los datos epidemiológicos con respecto al impacto de las mutaciones del FLT3 en la leucemia mieloblástica aguda de la población Latinoamericana,²¹⁻²³ lo que sugiere la necesidad de realizar estudios colaborativos para dar respuesta a esta interrogante.

Metodología para la determinación de las mutaciones del FLT3

Para determinar las mutaciones del FLT3 pueden obtenerse muestras de sangre periférica o de médula ósea. La sangre periférica es adecuada si se cuenta con más de 1000 leucocitos por mm^3 . El ADN debe extraerse con un equipo automatizado, utilizando el principio de separación de lisis celular y la unión de los ácidos nucleicos a partículas de sílice magnetizadas. Enseguida se evalúa la calidad y concentración del ADN extraído espectrofotométricamente. Luego de obtener el ADN con la concentración y calidad óptimas, se detecta la mutación por duplicación en tándem interna por medio de PCR, mediante la amplificación con *primers* específicos de la región del gen FLT3, que incluye el módulo JM donde se encuentran las duplicaciones internas en tándem (ITD).²⁴ Posteriormente se realiza un análisis electroforético de los productos amplificados en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio y se visualizan en un transiluminador.

Impacto clínico de las mutaciones del FLT3

A pesar del desarrollo creciente de diversos fármacos dirigidos a blancos moleculares específicos, la leucemia mieloblástica aguda sigue teniendo una tasa de morbilidad y mortalidad alta relacionada con la toxicidad farmacológica y con las recaídas tempranas. Los diferentes índices pronósticos en leucemia mieloblástica aguda, que incluyen edad y los hallazgos de citogenética, entre otros, ayudan a identificar a los pacientes con riesgo elevado de recaída o de enfermedad resistente. Las mutaciones del FLT3 (ITD/FLT3) se han relacionado con mal pronóstico en la población adulta y en la pediátrica con leucemia mieloblástica aguda y han adquirido un papel importante en las decisiones de tratamiento. Diferentes estudios han demostrado que las mutaciones de ITD/FLT3 se asocian con peor pronóstico, con menores tasas de curación en comparación con los pacientes sin la mutación, 44 vs 7% en la

población pediátrica.²⁵ En una serie de pacientes de Brasil, Lucena-Araujo y su grupo¹⁸ observaron una prevalencia de ITD/FLT3 de 23.6%. Otros grupos de Latinoamérica han reportado prevalencias de la mutación de ITD/FLT3 con resultados variables de acuerdo con el área geográfica: México 15%, Puebla 13%, Costa Rica 14.3%, Colombia 9.4% y Argentina 16.7%.¹⁹⁻²³ La media de leucocitos al diagnóstico en el estudio de Lucena-Araujo fue casi tres veces más alta en los pacientes con la mutación *versus* los que no la tenían, pero no hubo una diferencia significativa. En la serie de Brasil, entre 31 pacientes con leucemia mieloblástica aguda M3, la frecuencia de ITD/FLT3 fue de 32%. Schnittger y sus coautores²⁶ buscaron el impacto pronóstico de las mutaciones del FLT3 en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda M3 y encontraron mutaciones por ITD/FLT3 en 47 de 147 pacientes (32%) y mutaciones del módulo de tirosina cinasa (FLT3-TKD) en 19 de 147 pacientes (12.9%). Sin embargo, esas mutaciones no tuvieron repercusión pronóstica significativa, salvo cuando se determinó la carga de la mutación (relación de la mutación tipo salvaje menor de 0.5), que se asoció con una tendencia a mayor supervivencia total a dos años (86.7 vs 72.7%, $p=0.075$) y mejor tasa de supervivencia libre de eventos (84.5 vs 62.1%, $p=0.023$).

Recientemente Patel y colaboradores²⁷ evaluaron el perfil genético integrado en la leucemia mieloblástica aguda y pudieron reclasificar a los pacientes con leucemia mieloblástica aguda de riesgo intermedio (basado en citogenética) de acuerdo con su situación mutacional del FLT3. Al combinar el estatus del FLT3 con otras mutaciones (CEBPA, TET2, MLL-PTD, DNMT3 o trisomía del 8) los pacientes con ITD-FLT3 quedaron en un grupo de perfil de riesgo global intermedio o en un grupo de riesgo desfavorable (Cuadro 1).

Tratamiento de las mutaciones del FLT3

Inhibidores del FLT3

El FLT3 se ha vuelto un blanco molecular atractivo para el desarrollo de tratamientos que inhiban su módulo de cinasa. Se han desarrollado inhibidores de tirosin cinasa (ITK) de molécula pequeña que actúan como inhibidores competitivos de la unión del ATP a su bolsillo en el módulo cinasa. El primer ITK de FLT3 se descubrió al tamizar componentes que se sabía eran inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), un miembro de la familia, relacionado estrechamente.

AG1295 y AG1296 inhibieron la autofosforilación de FLT3 con una concentración inhibitoria 50 (IC50) de 300 nM e indujeron apoptosis en las líneas celulares transformadas con mutaciones de FLT3. Esto quizá esté relacionado con el “fenómeno de adicción del oncogene” en la que las células se vuelven muy dependientes de las vías de señalamiento activadas por proto oncogenes mutados. Entre los inhibidores de FLT3 están CEP701 (lestaurtinib), PKC412 (midostaurin), MLN 518 (tandutinib) y SU11248 (sunitinib). Todos tienen actividad nanomolar (nM) y han mostrado destruir las líneas de células leucémicas y muestras de leucemia mieloblástica aguda primaria que expresan mutaciones del FLT3. La potencia de la inhibición de FLT3 difiere entre estos fármacos y algunos inhiben la mutación ITD pero no a ciertas mutaciones del módulo cinasa.

Quizá debido a que las formas mutadas de FLT3 son energéticamente más difíciles de enrollar, parecen ser más dependientes de proteínas chaperonas, incluido el Hsp90 para que se enrollen adecuadamente. Así, una forma de atacar preferencialmente al FLT3 mutante es usar un inhibidor de Hsp90. Hay estudios que demuestran sinergia entre inhibidores de FLT3 e inhibidores de Hsp90. Otra forma de atacar al FLT3 específicamente es con anticuerpos anti-FLT3. Se han creado fagos humanos que tienen anticuerpos seleccionados para unirse a FLT3 humano y con la capacidad de bloquear la unión del FL con el FLT3 en un ensayo de Elisa; estos fagos tienen la capacidad de bloquear el señalamiento a través del FLT3 de tipo salvaje y a través de algunas formas mutadas de FLT3. Además han demostrado inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y median la muerte de algunas, pero no de todas, las líneas celulares y muestras primarias de leucemia mieloblástica aguda y leucemia lenfoblástica aguda *in vivo*.

Quimioterapia

Tratamiento con inhibidores del FLT3

Entre estos existen dos grandes grupos según su afinidad por el FLT3: los inhibidores de cinasa multiobjetivo (multitarget) entre los que están el midostaurin, lestaurtinib y sorafenib, y otros agentes más específicos para el FLT3, incluido el quizartinib (AC220) y tandutinib (MLN518).

Midostaurin: inhibe el FLT3 mutado y el salvaje (*wild type*) y otras cinasas implicadas en la génesis de la leucemia mieloblástica aguda, incluido el cKIT, receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular, y el receptor

Cuadro 1. Estratificación del riesgo revisada según estado mutacional del FLT3 y otras mutaciones.²⁶

Clasificación citogénica	Mutaciones		Perfil de riesgo global
* Favorable	Cualquiera		Favorable
*Cariotipo normal (Riesgo intermedio)	ITD-FLT3 negativo	NPM1 mutada y IDH1 o IDH2	Favorable
	ITD-FLT3 negativo	ASXL1, MLL-PTD, PHF6 y TET2 no mutadas (wild type)	
	ITD-FLT3 negativa o positiva	CEBPA mutada	
	ITD-FLT3 positiva	MLL-PTD, TET2 y DNMT3A no mutada (wild type) y negativo para trisomía del 8	
	ITD-FLT3 negativa	TET2, MLL-PTD, ASXL1 o PHF6 mutadas	Desfavorable
	ITD-FLT3 positiva	TET2, MLL-PTD, DNMT3A mutadas o trisomía del 8, sin CEBPA mutada	
*Desfavorable	Cualquiera		Desfavorable

del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Se ha visto que al combinarlo con la quimioterapia convencional (daunorrubicina más AraC) se han obtenido altas tasas de remisiones completas en pacientes con leucemia mieloblástica aguda de novo con ITD-FLT3 (remisiones completas 92%).²⁸ El estudio RATIFY (fase 3), actualmente en curso, dará más luces respecto a su uso en primera línea en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloblástica aguda de novo y FLT3 mutada.²⁹

Lestaurtinib: es un análogo de la estaurosporina con actividad contra FLT3, Janus cinasa 2 (JAK2) y otras tirosin cinasas. Como agente único tiene actividad limitada a reducciones de los blastos en la médula ósea y la sangre periférica. Un estudio multicéntrico no mostró beneficio con lestaurtinib combinado con quimioterapia comparado con quimioterapia sola en pacientes con leucemia mieloblástica aguda avanzada.³⁰

Puede ocurrir *upregulation* del ligando de FLT3, sobre todo luego de la quimioterapia, lo que hace que disminuya la inhibición del FLT3. Por tanto, se ha propuesto que los inhibidores de FLT3 pueden tener mejor eficacia en pacientes jóvenes y en los que tienen enfermedad de novo y con poca quimioterapia previa.³¹

Sorafenib: inhibidor multi cinasa de FLT3, c-KIT, NRAS, RAF y otros. En un estudio fase 1/2 combinado con idarrubicina más AraC se alcanzaron tasas de remisiones completas de 93% en pacientes con FLT3 mutada.³²

Quizartinib: inhibidor de FLT3 de segunda generación, altamente selectivo para ITD-FLT3, para las otras mutaciones del FLT3 y para c-KIT. En estudios de fase 1 se han observado tasas de respuesta de 30% en pacientes con leucemia mieloblástica aguda en recaída o resistente.³³

Tandutinib: tiene actividad contra FLT3, receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas y c-KIT. Se ha visto que tiene actividad antileucémica como agente único y en combinación con quimioterapia en estudios fase 1. Sin embargo, se observó debilidad muscular marcada (reversible) y altas tasas de náuseas y vómito.³⁴

Otras modalidades de tratamiento: se ha combinado a los inhibidores del FLT3 junto con inhibidores del CXCR4 (plerixafor),³⁵ con arsénico trióxido, con inhibidores de proteínas de choque térmico (hsp90), con agentes hipometilantes, como decitabina o azacitidina, con inhibidores del proteosoma y con inhibidores de m-TOR .

Existen estudios en curso que tratan de probar la utilidad de los anticuerpos monoclonales anti FLT3 (IMC-EB10).³⁶ El tiempo óptimo y la duración de la terapia de inhibición del FLT3 en la leucemia mieloblástica aguda es una pregunta que aún permanece sin respuesta.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Si bien es claro que las mutaciones del FLT3 pueden afectar adversamente el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda , el papel del trasplante de precursores hematopoyéticos en este escenario no está totalmente dilucidado. Hay diferentes publicaciones que apoyan su uso³⁷⁻³⁹ y otras que no han demostrado mejoría.⁴⁰ Brunet y sus coautores⁴¹ estudiaron la repercusión de la mutación ITD-FLT3 en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda y citogenética normal que se sometían a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, estando en primera remisión (RC1). Se trasplantó a 120 pacientes con mutación ITD-FLT3 y sólo dos pacientes tuvieron falla primaria del injerto. No hubo diferencia en

las tasas de enfermedad injerto contra huésped (EICH) agudo o crónico al compararlos con la población negativa para la mutación. A los dos años se observó una incidencia acumulada de recaída mayor en el grupo de pacientes con mutación ITD-FLT3 (30% vs 16% $p=0.006$). Otros factores que favorecían una tasa mayor de recaídas fueron: la edad mayor a 42 años, más de un curso de quimioterapia antes de lograr remisiones completas, intervalo más corto del momento de la remisiones completas al trasplante y el género femenino.

La supervivencia libre de leucemia a dos años fue menor en los pacientes con ITD-FLT3 (58% vs 71%, $p=0.04$). Estos resultados, sin embargo, son mucho mejores que los obtenidos normalmente con la quimioterapia convencional sola, cuya mediana de supervivencia es de 2.5 meses.^{42,43} La administración de inhibidores de FLT3 antes o después del trasplante alogénico es una estrategia que debe ser valorada.

CONCLUSIONES

Las mutaciones del FLT3 por duplicación en tándem interna en la leucemia mieloblástica aguda tienen implicaciones pronósticas importantes porque se asocia con mayor tasa de recaída y, por ende, a menor supervivencia global. A pesar del desarrollo de fármacos dirigidos contra este receptor y del trasplante de progenitores hematopoyéticos de forma temprana, la morbimortalidad de la leucemia mieloblástica aguda sigue siendo muy elevada. Es necesario estratificar el riesgo utilizando tanto los factores clínicos y citogenéticos como los moleculares, entre los que destaca el FLT3, dado que la leucemia mieloblástica aguda es una enfermedad multifactorial.

REFERENCIAS

- Ahmedin J, Rebecca S, Jiaquan Xu. Cancer Statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277-300;
- Crespo E. Epidemiología de las leucemias agudas. *Rev Hematol Mex* 2010;11: S37-S39.
- Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. *Hematology* 2009;396-405.
- Deschler B, Lübbert M. Acute Myeloid Leukemia: epidemiology and oncology. *Cancer* 2006;107(9):2099-20107.
- Harry PE. Prognostic Factors in Elderly Patients with AML and the Implications for Treatment. *Hematology* 2007;420-428.
- Small D. FLT3 mutations: Biology and treatment. *American Society of Hematology Educational Book*, 2006;178-184.
- Meshinchi S, Woods WG, et al. Prevalence and prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;97:89-94.
- Kim YK, Lee JJ, Lee YR, et al. The presence of FLT3/ITD mutations is an independent prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with normal karyotype. *Blood* 2004;104:3008a.
- Shih LY, Huang CF, Wu JH et al. Internal tandem duplication of FLT3 in relapsed acute myeloid leukemia: a comparative analysis of bone marrow samples of 108 adult patients at diagnosis and relapse. *Blood*. 2002; 100:2387-2392
- Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, et al. Outcome of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. *Leuk Res* 2010;34(6):752-726.
- Mead A, Linch D, Hills R, et al. Favourable prognosis associated with FLT3 tyrosine kinase domain mutations in AML in contrast to the adverse outcome associated with internal tandem duplications. *Blood* 2005;106:334a.
- Small D. Targeting FLT3 for treatment of leukemia. *Semin Hematol* 2008;45 (Suppl 2): S17-S21.
- Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia* 2005;19:1345-1349.
- Ruiz-Argüelles GJ. Promyelocytic Leukemia in Mexican Mestizos. *Blood* 1997;89 (1):348-348.
- Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, Aguayo A, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E. Acute myeloid leukemia in adults: experience at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán from 2003 to 2008. *Rev Invest Clín* 2010;62(2):100-108.
- Gómez-Guijosa M, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, et al. Leucemia promielocítica aguda. Resultados del tratamiento en el Hospital Universitario de la UANL, Monterrey, México. *Medicina Universitaria* 2009;11(44):165-169
- Krum E, Yamamoto M, Lopes Ferrar M, et al. Prevalence of FMS-like tyrosine kinase 3/internal tandem duplication (FLT3/ITD+) in de novo acute myeloid leukemia patients categorized according to cytogenetic risk. *Sao Paulo Med J* 2009;127(1):23-27.
- Lucena-Araujo AR, Souza DL, Morato de Oliveira F, et al. Results of FLT3 mutation screening and correlations with immunophenotyping in 169 Brazilian patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2010;89(2):225-228.
- Arana-Trejo RM. FLT3 gene internal tandem duplication (ITD) mutations in patients with acute myeloid leukemia (AML). Presented as abstract at Highlights from ISH 2007.
- Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Alarcón-Urdaneta C, Lutz-Presno J, Ruiz-Delgado GJ. Primary FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutations in Mexican mestizo patients with de novo acute myelogenous leukemia. Presentado como cartel en XXXIV World Congress - ISH / LIII Congreso Nacional - AMEH, Cancún, Abril de 2012.
- Jiménez AM, Torres JD, Cuéllar F, Muskus C, Camargo M, Vásquez-Palacio G. Determinación de las mutaciones en los genes FLT3 y NPM1 en pacientes con leucemia mieloide aguda. *Iatreia* 2010;23;4-S.
- Gaich P, Sastre D, Rodríguez C. Prevalencia de mutaciones FLT3 en leucemias mieloblásticas agudas. Laboratorio de Oncohematología, Hospital Nacional de Clínicas-Facultad de Ciencias Médicas- Universidad Nacional de Córdoba (Argen-

- tina). Publicado en Primer Congreso Bioquímico de Córdoba 2011.
23. Santamaría-Quesada C, Vargas M, Venegas P, et al. Molecular and Epidemiologic Findings of Childhood Acute Leukemia in Costa Rica. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(2).
 24. Kiyoi H, Towatari M, Yokota S, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia* 1998;12:1333-1337.
 25. Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, et al. Outcome of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. *Leuk Res* 2010;34(6):752-756. Epub 2009 Oct 29.
 26. Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, et al. Clinical impact of FLT3 mutation load in acute promyelocytic leukemia with t(15;17)/PML-RARA. *Haematologica* 2011; 96(12):1799-1807.
 27. Patel J, Gonen M, Figueroa ME, et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1079-1089.
 28. Stone RM, Fischer T, Paquette R, et al. A Phase 1b study of midostaurin (PKC412) in combination with daunorubicin and cytarabine induction and high-dose cytarabine consolidation in patients under age 61 with newly diagnosed de novo acute myeloid leukemia: overall survival of patients whose blasts have FLT3 mutations is similar to those with wild-type FLT3. *Blood* 2009;114:263.
 29. Stone RM, Dohner H, Ehninger G, Villeneuve M, Teasdale T, Virkus JD, et al. CALGB 10603 (RATIFY): a randomized phase III study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy combined with midostaurin or placebo in treatment-naive patients with FLT3 mutated AML. *J Clin Oncol* 2011;29:31s.
 30. Levis M, Ravandi F, Wang ES, Baer MR, Perl A, Coutre S, et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. *Blood* 2011;117: 294-3301.
 31. Knapper S, Burnett AK, Hills RK, Small D, Levis M. Lestaurtinib FLT3 inhibitory activity is modulated by concomitant azole therapy and may influence relapse risk. *Blood* 2009;114:326.
 32. Ravandi F, Cortes JE, Jones D, Faderl S, Garcia-Manero G, Konopleva MY, et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1856-1862.
 33. Trikha M, Cortes J, Foran J, Ghirdaladze D, DeVetten M, Zodelava M, et al. AC220, a potent, selective, second-generation FLT3 receptor tyrosine kinase inhibitor in a first-in-human phase 1 AML study. *Haematologica* 2010;96:460-461.
 34. Kelly LM, Yu JC, Boulton CL, Apatira M, Li J, Sullivan CM, et al. CT53518, a novel selective FLT3 antagonist for the treatment of acute myelogenous leukemia (AML). *Cancer Cell* 2002;1:421-432.
 35. Zeng Z, Shi YX, Samudio IJ, Wang RY, Ling X, Frolova O, et al. Targeting the leukemia microenvironment by CXCR4 inhibition overcomes resistance to kinase inhibitors and chemotherapy in AML. *Blood* 2009;113:6215-6224.
 36. Youssoufian H, Rowinsky EK, Tonra J, Li Y, Targeting FMS. Related tyrosine kinase receptor 3 with the human immunoglobulin G1 monoclonal antibody IMC-EB10. *Cancer* 2010;116:1013-1017.
 37. Meshinchi S, Arceci RJ, Sanders JE, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in FLT3/ITD-positive AML. *Blood* 2006;108:400.
 38. Bornhauser M, Illmer T, Schaich M, et al. Improved outcome after stem-cell transplantation in FLT3/ITD-positive AML. *Blood* 2007;109:2265-2266.
 39. Brunet S, Perea G, Esteve J, et al. Adverse impact of FLT3 internal tandem duplication in patients with poor-risk acute myeloid leukaemia allocated to autologous transplantation. *Bone Marrow Transpl* 2004;33:S3 (Suppl 1; abstr 71).
 40. Gale R, Hills R, Kottaridis P, et al. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): An analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials. *Blood* 2005;106:3658-3665.
 41. Brunet S, Labopin M, Esteve J, et al. Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication on the Outcome of Related and Unrelated Hematopoietic Transplantation for Adult Acute Myeloid Leukemia in First Remission: A Retrospective Analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:735-741.
 42. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1249-1259.
 43. Zhu, et al. Novel agents and regimens for acute myeloid leukemia: 2009 ASH annual meeting highlights. *J Hematol Oncol* 2010;3:17.

El sistema hematopoyético ante una anemia crónica grave: análisis y reflexiones sobre un modelo experimental*

Héctor Mayani

RESUMEN

Los modelos animales han jugado un papel fundamental en el estudio de la hematopoyesis, tanto en condiciones normales como en condiciones de estrés fisiológico. Uno de esos modelos lo caracterizó, durante los decenios de 1979 y 1980, Jaime Martínez Medellín y su grupo de investigadores de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). La investigación realizada por Martínez Medellín y sus colaboradores contribuyó a nuestro entendimiento acerca de la respuesta hematopoyética durante condiciones de pérdida crónica y grave de sangre. El estudio integral de ese grupo, que incluía aspectos bioquímicos, celulares y fisiológicos, generó información relevante y novedosa acerca de la biología del sistema hematopoyético en los mamíferos. En este artículo se analiza ese modelo y las contribuciones de Martínez Medellín.

Palabras clave: sistema hematopoyético, anemia crónica grave, modelo experimental, Jaime Martínez Medellín.

ABSTRACT

Animal models have played key roles in the study of hematopoiesis, both under normal conditions and under physiological stress. One such a model was characterized, during the 1970s and 1980s, by Dr. Jaime Martínez Medellín and his group at the Faculty of Sciences of the National Autonomous University of Mexico (UNAM). The work of Martínez Medellín and colleagues contributed to our understanding of the response of the hematopoietic system under conditions of severe and chronic blood loss. Their integral approach –including biochemical, cellular and physiological aspects of the hematopoietic response– gave important and novel information regarding the biology of the hematopoietic system in mammals. The purpose of this article is to present an overview of such an animal model and to describe some of the major contributions of Dr. Martínez Medellín.

Key words: Hematopoietic system, Chronic blood loss, experimental model, Jaime Martínez Medellín.

Sin lugar a dudas, el sistema hematopoyético es uno de los sistemas más dinámicos de nuestro cuerpo. En condiciones normales, las concentraciones de eritrocitos, leucocitos y plaquetas se mantienen constantes día con día y, sin embargo, a cada segundo millones de

esas células mueren y son removidas de la circulación. La razón por la que no nos percatamos de ello, y nuestro cuerpo no lo resiente, es porque constantemente se están produciendo nuevas células sanguíneas para compensar la pérdida diaria de las que han cumplido con su periodo de vida. Con base en métodos radiactivos y cinéticos, se ha calculado que en un adulto sano de 70 kg de peso, diariamente se producen alrededor de 2×10^{11} eritrocitos, 2×10^{11} plaquetas y 7×10^{10} leucocitos.¹

En el ser humano, tal y como ocurre en el resto de los mamíferos, las células sanguíneas se generan en el interior de los huesos, en la llamada médula ósea, a través de un complejo proceso conocido como hematopoyesis.² Si bien es cierto que el papel hematopoyético de la médula ósea se conoce desde 1868,³ no fue sino hasta hace 50 años, con los trabajos de Till y McCulloch,⁴ que se empezó a comprender en mayor detalle la biología del sistema hematopoyético.

* Este artículo está dedicado a la memoria del Dr. Jaime Martínez Medellín (1940-1995), pionero en México del estudio de la biología de la hematopoyesis y el metabolismo del hierro.

Correspondencia: Dr. Héctor Mayani. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av. Cuauhtemoc 330, colonia Doctores. México 06720 DF. Correo electrónico: hmayaniv@prodigy.net.mx.

Recibido: agosto 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Mayani H. El sistema hematopoyético ante una anemia crónica grave: análisis y reflexiones sobre un modelo experimental. Rev Hematol Mex 2012;13(4):185-194.

www.nietoeditores.com.mx

El sistema hematopoyético

El sistema hematopoyético puede dividirse según el grado de madurez y linaje de las células que lo conforman. Tomando como base el primer parámetro, se han definido cuatro compartimientos hematopoyéticos: el primero de ellos está constituido por las células más inmaduras, llamadas células troncales, que son capaces de autorreplicarse y generar los distintos linajes sanguíneos. Estas células corresponden al 0.01% de las células hematopoyéticas presentes en la médula ósea.⁵ El segundo compartimiento corresponde a las células progenitoras (0.2% de las células de la médula ósea), que han perdido la capacidad de autorreplicación, pero tienen potenciales muy altos de proliferación.⁵ El tercer compartimiento incluye a las células precursoras, es decir, células que aún siendo inmaduras pueden reconocerse por sus características morfológicas. Estas corresponden a 99.8% de las células hematopoyéticas de la médula ósea. Finalmente, el cuarto compartimiento está formado por las células sanguíneas maduras, que se encuentran en la circulación.

De acuerdo con su linaje, las células hematopoyéticas se clasifican en eritroides (es decir, eritrocitos o glóbulos rojos), mieloides (incluyendo a los monocitos y a los distintos tipos de granulocitos), linfoides (incluyendo a las células B, T y NK) y megacariocíticas (generadoras de las plaquetas). Si además de todas ellas añadimos a las células dendríticas, que pueden originarse a partir de células mieloides o linfoides, es evidente que existen, al menos, diez linajes hematopoyéticos.

En la médula ósea, la producción de las células sanguíneas es regulada por una compleja red de distintos tipos celulares, incluidos los fibroblastos medulares, adipocitos, células endoteliales, osteoblastos y macrófagos, que constituyen el microambiente hematopoyético.⁶ Las células de ese microambiente producen, y en muchos casos secretan, diversas proteínas que estimulan o inhiben la hematopoyesis. Abundantes estudios, in vivo e in vitro, han demostrado que el microambiente hematopoyético es el encargado de regular la proliferación y la diferenciación de los diferentes tipos de células hematopoyéticas. Esta regulación ocurre a través de la interacción directa (contacto célula-célula) entre las células hematopoyéticas y las células del microambiente hematopoyético, o bien a través de la secreción de moléculas solubles (factores de crecimiento, interleucinas, quimiocinas, etc.) por parte de las células del estroma medular. Todos estos factores

juegan un papel fundamental; de hecho, en condiciones normales, la hematopoyesis procede bajo la interacción equilibrada de moléculas estimuladoras e inhibitoras.

El Dr. Jaime Martínez Medellín y su grupo de investigación

Es claro que en condiciones de estabilidad fisiológica el sistema hematopoyético es capaz de cubrir los requerimientos diarios en la producción de células sanguíneas; sólo basta con tomarnos pequeñas muestras de sangre todos los días durante una semana, para ver que nuestras concentraciones de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas permanecen constantes. Sin embargo, ¿qué ocurre cuando el organismo se encuentra en situaciones extremas de estrés fisiológico? ¿Cómo responde el sistema hematopoyético en el caso de, por ejemplo, la pérdida masiva y continua de sangre? ¿Qué cambios ocurren en la producción de células sanguíneas durante una anemia grave producida por sangrado? Estas son preguntas de gran relevancia biológica y médica que han sido objeto de intensos estudios a lo largo de varios años.

Si bien existen numerosos estudios clínicos a este respecto, gran parte de la información que se tiene hoy en día acerca de la dinámica hematopoyética y la integridad funcional del sistema hematopoyético bajo condiciones de pérdida grave de sangre, se ha obtenido a través de diversos modelos animales, la mayoría desarrollados en países del primer mundo. Ratonos, ratas, conejos, perros, gatos y primates no humanos han servido para establecer esos sistemas experimentales.

Es interesante, sin embargo, que uno de esos modelos haya sido caracterizado en México por el Dr. Jaime Martínez Medellín y su grupo de colaboradores en la Facultad de Ciencias de la UNAM. Durante más de 15 años, entre 1975 y 1990, Jaime Martínez Medellín y su equipo, encabezado por Víctor Valdés López, Luisa Alba Lois y Alejandra Mainero del Paso, trabajaron en ese sistema, analizando la producción de las células sanguíneas en conejos, antes, durante y después de una anemia crónica grave inducida por sangrado. Los estudios realizados fueron minuciosos y detallados, cubrieron diversos aspectos a partir de una perspectiva bioquímica y celular.

Los estudios de este grupo dieron lugar a una docena de tesis de licenciatura y posgrado, varias presentaciones en congresos nacionales e internacionales y publicaciones en revistas indexadas.^{7,8,9} El modelo

animal estudiado por Jaime Martínez Medellín y sus colaboradores no era totalmente original; de hecho, estaba basado en modelos previos.^{10,11} Sin embargo, el enfoque de este grupo tenía varios aspectos originales que aportaron información novedosa. Muy probablemente, Martínez Medellín y su equipo constituyeron el primer grupo mexicano no clínico dedicado a la hematopoyesis experimental. Con este panorama en mente, en este artículo he intentado hacer un análisis, y expresar algunas reflexiones, acerca de las aportaciones que el Dr. Martínez Medellín y su grupo realizaron al estudio de la hematopoyesis en mamíferos.

Ahora bien, antes de iniciar ese análisis, valdría la pena saber que previo a su incorporación a la Facultad de Ciencias de la UNAM como profesor de tiempo completo, Jaime Martínez Medellín realizó el doctorado en la Universidad de California, en San Diego, en donde obtuvo el grado de Doctor en Ciencias (Ph. D.) en 1972. Bajo la dirección de Herbert Schulman, Jaime Martínez estudió la interacción de la Transferrina (Tf) con las células eritroides de conejo. En ese entonces se sabía que la transferrina es la proteína que transporta el hierro (Fe) en la circulación y lo lleva hacia la médula ósea para que se incorpore en las células eritroides y permita la síntesis del grupo hemo,¹² pieza fundamental en la estructura y función de la hemoglobina y algunas otras moléculas, como los citocromos. Sin embargo, no se conocía el mecanismo a través del cual la transferrina cede el hierro a las células precursoras de los eritrocitos.

Mediante el empleo de métodos de cultivo *in vitro*, y de moléculas marcadas radiactivamente, Martínez Medellín y Schulman demostraron que la transferrina no cede el hierro a nivel de la membrana plasmática, como muchos pensaban, sino que la transferrina y el hierro entran, en forma de complejo, a la célula eritroide y es en el interior de ésta donde la transferrina libera ese metal. Este fue, de hecho, el primer trabajo que demostró que la transferrina es internalizada en la célula eritroide.¹³ Hoy en día sabemos que la transferrina, cargada con hierro, se une a receptores específicos de membrana (antígeno CD71) y que el complejo CD71-Tf-Fe es internalizado en vesículas endocíticas. Una vez liberado el hierro en el interior celular, el complejo CD71-Tf regresa a la superficie (membrana plasmática) y finalmente la transferrina libre de hierro (ApoTf) se separa de su receptor para regresar a la circulación.¹⁴

El modelo experimental

Descripción del sistema

El modelo de estudio en el que trabajaron Martínez Medellín y sus colaboradores buscaba llevar al animal experimental a una condición de estrés fisiológico para valorar y caracterizar la capacidad de respuesta del sistema hematopoyético. La idea era inducir una anemia crónica grave, empleando condiciones que pudieran ser manipulables y que permitieran cuantificar diversos parámetros e identificar los distintos elementos que participan en esa respuesta. En este documento no se hará una descripción detallada de las metodologías empleadas, pues éstas ya han sido previamente reportadas,^{7,8,9} sólo se hará una breve descripción del sistema en términos muy generales.

El animal experimental es el conejo Nueva Zelanda blanco. En estos estudios se emplearon conejos entre 8 y 15 meses de edad y 2.0 a 3.5 kg de peso. Es decir, se trataba de conejos adultos. Los conejos fueron criados y mantenidos en el bioterio de la Facultad de Ciencias de la UNAM y alimentados *ad libitum* con purina, zanahorias, lechuga y agua.

La anemia era inducida a través de punción cardiaca, extrayendo diariamente un volumen fijo de sangre durante un periodo de 15 días. Con la finalidad de determinar la capacidad de respuesta del sistema hematopoyético, el volumen de sangrado variaba de 3 a 12 mL de sangre por kg de peso del animal. Diariamente eran cuantificados diversos parámetros hematológicos, bioquímicos (por ejemplo, concentraciones de hemoglobina) y celulares (es decir, las concentraciones de diferentes poblaciones celulares, y su tamaño). Con la finalidad de analizar los cambios hematopoyéticos en la médula ósea, en ciertos días se sacrificaba al animal para obtener la médula ósea de los huesos largos (fémures, tibias y humeros), y las células se procesaban para determinar de sus características, en términos cuantitativos y cualitativos.

Respuesta hematopoyética ante la anemia inducida experimentalmente

Al igual que con la metodología, aquí se describirán los resultados de una manera general, porque ya se reportaron previamente.^{7,8,9} La primera observación realizada por estos investigadores fue que el grado de anemia y la respuesta hematopoyética del organismo eran directamente proporcionales al volumen de sangre extraída. Sin embargo, esta relación se mantenía solo en el rango de 3 a 9 mL. Es decir, cuando los animales eran sangrados 9 mL/kg de peso, la

anemia observada era más grave y la respuesta fisiológica era mayor que cuando se extraían 6 mL/kg; y bajo esta última condición, la anemia y la respuesta hematopoyética eran superiores a cuando se extraían 3 mL/kg de peso del animal. En cambio, si se extraían 9 o 12 mL/kg la respuesta fisiológica era la misma, lo que sugería que se había alcanzado el límite máximo de respuesta.⁷ En algunos experimentos se extrajeron volúmenes mayores (15 mL/kg), pero la mayor parte de los animales no lo soportaba y moría a los pocos días. Ante esto, los investigadores decidieron tomar como tratamiento estándar la extracción diaria de 10 mL/kg de peso durante 15 días. Es importante destacar que por medio del empleo de transferrina marcada con ¹²⁵I, los investigadores calcularon el volumen total de sangre en los conejos y determinaron que ese volumen corresponde a 60 mL/kg de peso, lo que significa que al extraer 10 mL/kg, a cada conejo se le extraía diariamente 17% de su volumen total de sangre.

A partir del primer día de sangrado había una notable disminución en la concentración de células rojas circulantes y de hemoglobina (Figura 1). Ambos parámetros alcanzaban sus concentraciones más bajas alrededor del día 5 de sangrado (27 y 32% de las concentraciones observadas en conejos sanos, respectivamente). Al mismo tiempo, se observaba un incremento muy significativo en las concentraciones de reticulocitos circulantes, lo que indicaba que el sistema hematopoyético había empezado a responder ante el sangrado. Seguramente, como consecuencia de lo anterior, a partir del sexto día se empezaba a ver una recuperación en las concentraciones de células rojas y hemoglobina y, de hecho, ambos parámetros alcanzaban un equilibrio a partir del noveno día, lo que indicaba que diario se estaba produciendo la misma cantidad de células rojas que la que se perdía por el sangrado. En ese periodo de equilibrio, las concentraciones de células rojas y hemoglobina correspondían a 48 y 43%, respectivamente, de las concentraciones en conejos sanos.

En esos mismos días también era evidente el equilibrio en las concentraciones de reticulocitos circulantes, que alcanzaban números cuatro veces por encima de los números observados en conejos sanos (Figura 1). Es importante indicar que en la etapa de equilibrio, los reticulocitos correspondían a 35% del total de células rojas circulantes, lo que representaba un incremento muy significativo considerando que en conejos sanos los reticulocitos corresponden a menos del 3% (Cuadro 1).

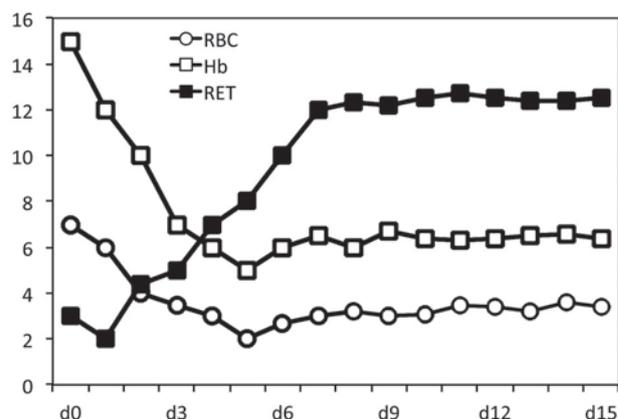


Figura 1. Cinéticas de células rojas circulantes (RBC; $\times 10^{12}$ /L), hemoglobina (Hb; g/dL) y reticulocitos (RET; $\times 10^{11}$ /L) en conejos a lo largo de un proceso de anemia inducida por sangrado diario (10 mL/kg de peso). Los resultados corresponden a medias a partir de una $n > 30$ animales estudiados.

Cuadro 1. Parámetros hematológicos en la sangre de conejos durante la anemia crónica inducida experimentalmente

Parámetro	Día 0	Día 15
Volúmen corpuscular medio (fL)	68.8	112.3
Reticulocitos circulantes (%)	2.6	35.1
Hemoglobina corpuscular media (pg)	23.6	33.9
Concentración media de hemoglobina Corpuscular (g/100 mL)	32.9	29.4
Células nucleadas ($\times 10^9$ /L)	6.1	11.8

Los resultados corresponden a medias a partir de una $n > 30$ animales estudiados. Día 0 corresponde a las concentraciones en conejos hematológicamente sanos y el día 15 a los conejos que han alcanzado la etapa de equilibrio durante el sangrado diario (10 mL/kg de peso).

La anemia producida en estas condiciones experimentales era de tipo macrocítica; es decir, las células rojas circulantes que se producían en respuesta al sangrado eran células de mayor tamaño que las normales. De hecho, el volumen de esas células aumentaba 1.65 veces (Cuadro 1). Es interesante que esta macrocitosis no se presentaba cuando el volumen extraído era de 3 o 6 mL/kg de peso del conejo. En concordancia con estos resultados, al analizar el tamaño de los eritrocitos y reticulocitos en la circulación se observaba un incremento en la frecuencia de células de mayor tamaño en ambas poblaciones celulares. Tal y como se aprecia en el Cuadro 2, el diámetro de los eritrocitos y reticulocitos aumentaba significativamente conforme el animal era inducido al estado de anemia.

Cuadro 2. Tamaño de las células eritroides circulantes en conejos durante la anemia crónica inducida experimentalmente

Diámetro (μm)	Eritrocitos		Reticulocitos	
	Día 0	Día 15	Día 0	Día 15
5.0 – 5.9	12.7	15.4	0	0
6.0 – 6.9	59.6	11.5	55.6	0
7.0 – 7.9	23.3	53.8	36.6	51.0
8.0 – 8.9	4.4	15.3	7.8	25.5
9.0 – 9.9	0	4.0	0	17.1
>10.0	0	0	0	6.4

Porcentaje de células en cada fracción según su diámetro. Los resultados corresponden a medias a partir de una $n > 30$ animales estudiados. Día 0 corresponde a las concentraciones en conejos hematológicamente sanos y el día 15 a los conejos que han alcanzado la etapa de equilibrio durante el sangrado diario (10 mL/kg de peso).

El sangrado diario también estimulaba la síntesis de hemoglobina, de tal suerte que las concentraciones de hemoglobina por célula se incrementaban casi en 50% (Cuadro 1); sin embargo, debido al aumento en el tamaño de las células eritroides circulantes, la concentración media intracelular de esta proteína transportadora de O_2 se veía disminuida (Cuadro 1). Así, pues, se trataba de una anemia crónica macrocítica y ligeramente hipocrómica.

Basados en las cinéticas de eritrocitos, reticulocitos y hemoglobina, y en la medición de las concentraciones de hierro, los investigadores calcularon que una vez que el animal había llegado a la etapa de equilibrio, la producción diaria de células rojas era de 0.35×10^{11} por kg de peso; la producción diaria de hemoglobina correspondía a 1.05 g/kg y la cantidad de hierro movilizado para la síntesis de hemoglobina era de 3.52 mg/kg cada día.

En cuanto a las células no eritroides presentes en circulación, Martínez Medellín y sus colaboradores encontraron que, contrario a lo observado en el linaje eritroide, durante el periodo de sangrado se incrementaban las concentraciones de leucocitos, de tal forma que entre los días 12 y 15 las concentraciones de esas células casi se duplicaban con respecto a las previas a la inducción de la anemia (Cuadro 1). Es interesante que durante la inducción de la anemia, los investigadores observaron la aparición en la circulación de una subpoblación de células linfoides de un tamaño menor al de los linfocitos circulantes. De hecho, ellos los llamaron “microlinfocitos”.

Como era de esperarse, considerando su función hematopoyética, la médula ósea también tenía cambios muy

significativos. En primer lugar, se observaba un incremento de casi cuatro veces en el número total de células nucleadas (Figura 2), lo que dejaba ver la gran capacidad de expansión del tejido hematopoyético bajo condiciones de estrés fisiológico. Ahora bien, dentro de la población total de células hematopoyéticas, el análisis individual de las poblaciones eritroide, mieloide y linfóide mostró que cada una de ellas seguía cinéticas distintas. En condiciones normales, la población mayoritaria es la población mieloide (constituida por los precursores de los granulocitos y los monocitos) que corresponde a 58% del total de células nucleadas. Las células linfoides corresponden a 22%, mientras que las células eritroides corresponden a 20%. Conforme el periodo de sangrado avanzaba, se observaban incrementos en los números absolutos de todas ellas; sin embargo, esos incrementos alcanzaban distintas proporciones. En efecto, luego de 12 días de sangrado, las células mieloides y linfoides duplicaban sus números, mientras que el número de células eritroides se incrementaba alrededor de 11 veces (Figura 3).

El hecho de que la población eritroide mostrara cambios tan marcados en sus concentraciones sugería que podía haber cambios muy significativos en las proporciones de cada uno de los distintos estadios de maduración (proeritroblasto, eritroblasto basófilo, eritroblasto policromático y eritroblasto ortocromático). Sin embargo, es interesante que esas proporciones permanecían constantes a todo lo largo del periodo de inducción de la anemia (Cuadro 3). El cambio más notorio observado en las células eritroides era en cuanto a su tamaño; en los cuatro estadios se

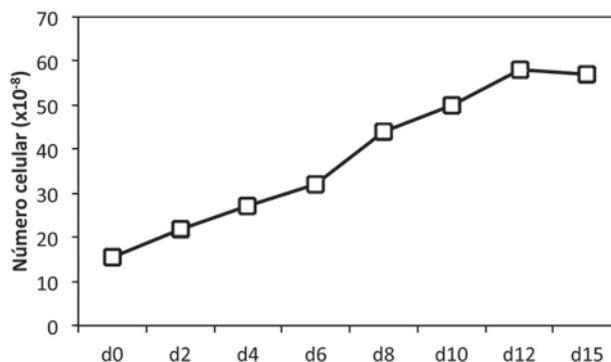


Figura 2. Cinética de las células nucleadas totales presentes en la médula ósea de conejos a lo largo de un proceso de anemia inducido por sangrado diario (10 ml/kg de peso). Las células de la médula ósea fueron obtenidas de los fémures, tibias y húmeros. Los resultados corresponden a medias a partir de una $n > 10$ animales estudiados.

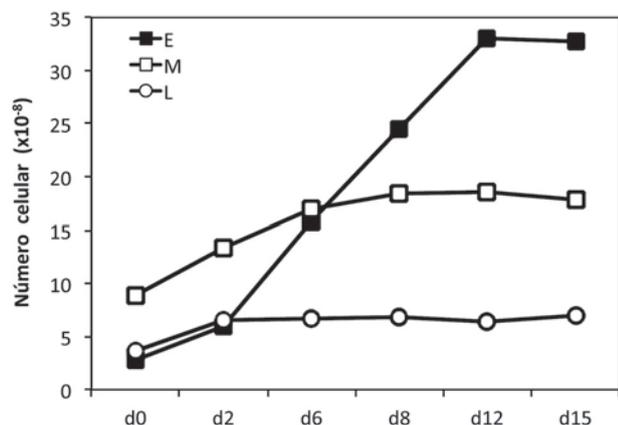


Figura 3. Cinéticas de las células nucleadas presentes en la médula ósea de conejos a lo largo de un proceso de anemia inducido por sangrado diario (10 ml/kg de peso). Las células de la médula ósea fueron obtenidas de los fémures, tibias y húmeros. E, células precursoras eritroides; M, células precursoras mieloides; L, células precursoras linfoides. Los resultados corresponden a medias a partir de una n>10 animales estudiados.

Cuadro 3. Frecuencia y tamaño de las distintas poblaciones de los precursores eritroides presentes en la médula ósea

Eritroblasto	Frecuencia (%)		Diámetro (μm)	
	Día 0	Día 15	Día 0	Día 15
Proeritroblasto	4.6	3.9	16.4	18.9
Basófilo	9.8	11.1	14.6	16.2
Policromático	61.6	59.3	11.1	13.0
Ortocrómico	24.4	27.2	9.2	11.2

Las células de la médula ósea se obtuvieron de los fémures, tibias y húmeros. Los resultados corresponden a medias a partir de una n>10 animales estudiados. Día 0 corresponde a las concentraciones en conejos hematológicamente sanos y el día 15 a los conejos que han alcanzado la etapa de equilibrio durante el sangrado diario (10 mL/kg de peso).

observaba incremento en el diámetro celular (Cuadro 3), que explicaba el incremento observado en el tamaño de reticulocitos y eritrocitos circulantes.

Recuperación hematopoyética después de la anemia

Como hemos visto, entre los días 9 y 15 de sangrado el sistema hematopoyético de los conejos alcanzaba un estado de equilibrio en el que diariamente se producía la misma cantidad de células sanguíneas que la que era removida durante la punción cardiaca. Ahora, la pregunta era: ¿Qué ocurre si se deja de sangrar a los animales? La respuesta

lógica, evidentemente, es que los parámetros hematológicos y hematopoyéticos regresarían a sus concentraciones normales; sin embargo, lo que no se sabía era en cuánto tiempo y de qué manera lo harían.

Los estudios acerca de la recuperación hematopoyética después de la anemia inducida sólo se realizaron en condiciones en las que la anemia se indujo al extraer 10 mL de sangre por kg de peso del animal; no se investigó el proceso de recuperación cuando se extraían volúmenes menores. Los investigadores observaron que, una vez que el sangrado se suspendía, las concentraciones de células rojas y de hemoglobina regresaban al rango normal cinco días después de la última punción (Figura 4). Entre los días 5 y 7 los reticulocitos circulantes también alcanzaban concentraciones normales. Es interesante el hecho de que desde los primeros días posteriores al último sangrado se empezaba a ver un descenso en el tamaño de las células rojas circulantes, de tal suerte que para el día 10, esas células ya habían alcanzado su tamaño normal. Lo mismo ocurría con la concentración de hemoglobina intracelular. Todos los parámetros anteriores dejaban ver que la recuperación hematopoyética al suspenderse el sangrado era inmediata, lo que tenía sentido si consideramos que en la etapa de equilibrio el sistema hematopoyético trabaja a su máxima capacidad.

En cuanto a las poblaciones celulares de médula ósea, las células mieloides y linfoides mostraban regresos muy

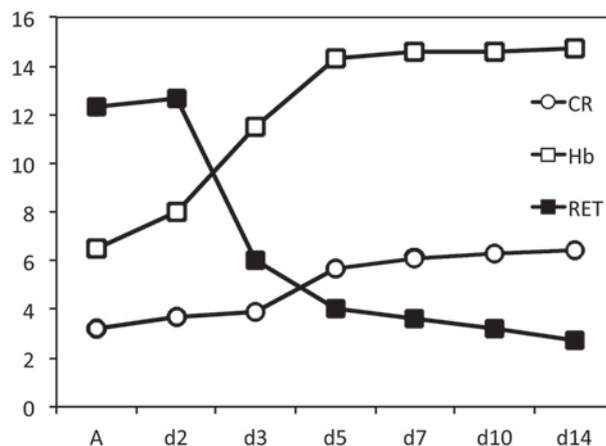


Figura 4. Cinéticas de células rojas circulantes (CR; $\times 10^{12}$ /L), hemoglobina (Hb; g/dL) y reticulocitos (RET; $\times 10^{11}$ /L) en conejos durante la recuperación posterior a un proceso de anemia inducido por sangrado diario (10 ml/kg de peso). Los días señalados corresponden a los días después del último sangrado. A, niveles observados en la etapa de equilibrio durante la anemia. Los resultados corresponden a medias a partir de una n>10 animales estudiados.

rápidos a sus respectivos límites normales (entre los días 3 y 5 después del último sangrado). En cambio, las células eritroides tardaban más tiempo en regresar a la normalidad; de hecho, durante los primeros tres días después del último sangrado sus números permanecían muy similares a los observados en la etapa de equilibrio. Esto parecería tener lógica, considerando la necesidad de incrementar las concentraciones de células rojas para llegar al rango normal, que se alcanzaba 10 o 12 días después del último sangrado (Figura 5). Al igual que durante el periodo de anemia, no se observaban cambios muy significativos en cuanto a la proporción de cada estadio celular. Los diámetros de esas células empezaban a disminuir desde los primeros días hasta regresar a las concentraciones normales.

Análisis y observaciones

El sistema experimental caracterizado por Jaime Martínez Medellín y su grupo arrojó resultados muy interesantes. Algunos de ellos sirvieron para confirmar las observaciones de grupos que previamente habían trabajado en modelos muy similares;^{10,11} sin embargo, el trabajo del grupo mexicano aportó observaciones novedosas que ayudaron a entender la dinámica hematopoyética en condiciones de estrés fisiológico.

El primer punto que hay que destacar es que la condición fisiológica a la que se somete al animal experimental

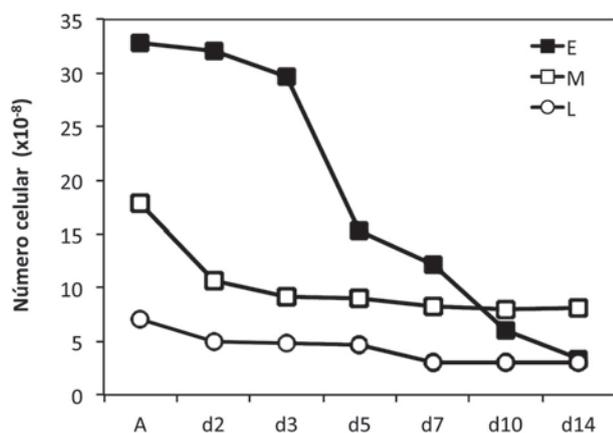


Figura 5. Cinéticas de las células nucleadas presentes en la médula ósea de conejos durante la recuperación posterior a un proceso de anemia inducido por sangrado diario (10 ml/kg de peso). Las células de la médula ósea fueron obtenidas de los fémures, tibias y húmeros. E, células precursoras eritroides; M, células precursoras mieloides; L, células precursoras linfoides. Los días señalados corresponden a los días después del último sangrado. A, niveles observados en la etapa de equilibrio durante la anemia. Los resultados corresponden a medias a partir de una n>10 animales estudiados.

es una condición extrema. Diariamente se extraía del conejo 17% de su volumen sanguíneo total; esto es el equivalente a extraer de un ser humano de 70 kg de peso 800 mL de sangre todos los días durante dos semanas. Este tipo de procedimientos, evidentemente, no se realizan en humanos por razones éticas; por tanto, no tenemos la certeza de que la respuesta del humano sea similar a la observada en el conejo. Sin embargo, los resultados del grupo de biólogos de la Facultad de Ciencias de la UNAM nos hacen pensar que podría ser así.

Ante la pérdida masiva y continua de sangre, el sistema hematopoyético responde en forma inmediata, incrementa la producción diaria de células eritroides en la médula ósea, que, a su vez, producen más células rojas circulantes. Llama la atención el hecho de que la magnitud de la respuesta en la médula ósea es distinta a la magnitud de la respuesta observada en la sangre periférica. En efecto, la población eritroide medular incrementa su número alrededor de 11 veces, mientras que en la circulación los reticulocitos incrementan su número un poco más de cuatro veces. Las razones detrás de esto no son claras, pero seguramente involucran la participación de una variedad de moléculas reguladoras producidas por el microambiente hematopoyético.⁶

Otro hecho importante es que la respuesta eritropoyética no sólo ocurre en el número de células producidas, sino también en sus características biológicas. Esto es, las nuevas células producidas son de mayor tamaño y contienen mayor cantidad de hemoglobina, lo que ayuda a contrarrestar el menor número de eritrocitos circulantes en la etapa de equilibrio comparado con el número observado en conejos sanos.

Es interesante que el sangrado no sólo provoca cambios en el linaje eritroide, sino que también se observan cambios en los linajes mieloides y linfoides. En ambos casos se incrementa el número de células precursoras de médula ósea y, a diferencia de lo que ocurre con el linaje eritroide, hay mayores concentraciones de leucocitos circulantes. Lo anterior apoya la idea de que los mecanismos reguladores de la respuesta eritropoyética y leucopoyética son distintos, tal y como ha sido evidenciado en otros modelos experimentales in vivo e in vitro.^{15,16,17}

Una observación que siempre llamó la atención en cuanto a las células no eritroides era la aparición de células linfoides de menor tamaño; los llamados “microlinfocitos”. Desafortunadamente, nunca se realizó una investigación

más profunda acerca de su identidad, su origen, sus características biológicas y su posible papel fisiológico. Sin embargo, podríamos aventurarnos y especular un poco al respecto. Hoy en día sabemos que en ciertas condiciones de estrés fisiológico, las células hematopoyéticas troncales y progenitoras salen de la médula ósea a la circulación, incrementando sus concentraciones marcadamente.¹⁸ En el humano, de hecho, este fenómeno ha sido aprovechado en la clínica para obtener células troncales circulantes y emplearlas en trasplantes autólogos y alogénicos.¹⁹ Con esto en mente, es posible que los “microlinfocitos” observados en la circulación durante la inducción de la anemia sean células hematopoyéticas primitivas que se movilizan hacia la sangre periférica en respuesta al estrés fisiológico inducido. Evidentemente, habría que demostrarlo.

En conjunto, todas las observaciones mencionadas en los párrafos anteriores demuestran claramente la gran capacidad de respuesta y adaptación del sistema hematopoyético de los conejos ante condiciones fisiológicas extremas. Aún cuando muchos de los mecanismos involucrados no fueron estudiados por Martínez Medellín y su equipo, esa respuesta es, sin duda, el resultado de la interacción entre las distintas poblaciones hematopoyéticas y la gran variedad de elementos que constituyen el microambiente hematopoyético.

Algunas reflexiones

El modelo experimental en el que trabajaron Martínez Medellín y su grupo no era un modelo desarrollado inicialmente por ellos mismos; se trataba de un modelo que estaba basado en modelos previos, desarrollados por grupos extranjeros enfocados al estudio de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro.^{10,11} La aportación del grupo mexicano fue: caracterizar la respuesta hematopoyética de una manera más integral, buscando correlacionar aspectos bioquímicos y celulares a nivel de sangre periférica como de médula ósea.

En efecto, en este artículo se ha tenido una visión muy resumida de la caracterización del modelo experimental. En realidad, los trabajos de este grupo de investigación fueron mucho más amplios. Víctor Valdés se encargó de hacer la caracterización inicial del sistema; Luisa Alba purificó la transferrina y estuvo a cargo de los estudios de su metabolismo in vivo; Alejandra Mainero tuvo a su cargo los estudios de los leucocitos circulantes; Baltazar Becerril caracterizó el metabolismo del grupo hemo y

su interacción con el metabolito regulador denominado 2,3-DPG; Gabriel Pulido siguió la cinética del hierro y la transferrina durante el proceso de sangrado; Nora Vázquez estudió los parámetros hematológicos del conejo durante su crecimiento, desde el nacimiento hasta la etapa adulta; Pedro Ostoa expandió los estudios sobre el 2,3-DPG durante la anemia y el desarrollo; Héctor Mayani caracterizó a las células precursoras de la médula ósea durante la anemia y el periodo de recuperación; María Teresa Parás trabajó en la purificación y caracterización de la hemopexina, otra proteína que participa en el metabolismo del hierro; Patricia Velázquez determinó las concentraciones de ceruloplasmina (proteína que capta al cobre) durante la anemia; Epifanio Quiróz determinó las concentraciones de hierro en el hígado y músculo; Alejandro Cárdenas, Patricia Coello y Serafin Ramírez también participaron en la caracterización del sistema experimental.

A lo largo de todos esos años, Jaime Martínez Medellín contribuyó a la formación de varios estudiantes, algunos de los que hoy día son investigadores de tiempo completo en instituciones nacionales (Facultad de Ciencias y en los Institutos de Biotecnología y de Investigaciones Biomédicas, de la UNAM, y en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS) y extranjeras (Universidad de Illinois en Chicago).

Jaime Martínez Medellín siempre fue una persona muy crítica y se encargó de inculcar esa actitud en todos sus estudiantes y colaboradores. En ese tenor, una pregunta que nos podríamos hacer es: ¿Qué le faltó al trabajo de Jaime Martínez Medellín y su grupo? Desde mi particular punto de vista, hubo tres aspectos que no cumplieron con las expectativas creadas con base en el extenso trabajo realizado. En primer lugar, hay varios aspectos del modelo experimental que no fueron abordados y que pudieron haber arrojado información relevante. Por ejemplo, la biología de las células megacariocíticas y las plaquetas; la caracterización de los “microlinfocitos”; la identificación y cuantificación de factores reguladores de la hematopoyesis, como la eritropoyetina y algunos factores de crecimiento; la identificación y cuantificación de células progenitoras, tanto multipotenciales como las comprometidas a los distintos linajes hematopoyéticos; así como el estudio de algunos elementos del microambiente hematopoyético. En segundo lugar, la falta de interacción con grupos que en aquel momento dominaban el escenario hematológico en México; como el grupo del Instituto Na-

cional de Nutrición, que para ese entonces había realizado varios trabajos sobre hemólisis y eritropoyesis en otros modelos experimentales, en los que habían empleado perros y ratas.^{20,21} Seguramente, la interacción entre ambos grupos hubiera resultado muy fructífera. En tercer lugar, considerando el vasto trabajo realizado y la gran cantidad de información generada, es indudable que el grupo de Martínez Medellín debió haber publicado mayor número de artículos. Este es un aspecto que Jaime Martínez debió haber promovido con más firmeza.

Los que tuvimos la oportunidad de trabajar bajo la dirección del Dr. Jaime Martínez Medellín fuimos testigos de su brillantez científica, de su inagotable actitud crítica y de su buen humor ante la adversidad. Jaime nos enseñaba que para comprender un fenómeno biológico, teníamos que verlo desde un contexto integral; no debíamos quedarnos solo en la molécula o en la célula, teníamos que ir del gen al organismo y viceversa. Para mí, en lo personal, trabajar con Jaime significó la entrada al maravilloso mundo de la investigación científica, de la hematopoyesis y las células troncales. Un mundo al que entré justo hace 30 años y del que no tengo la más mínima intención de salir.

Me gustaría finalizar haciendo una última, y muy breve, reflexión. A lo largo de más de un siglo, los modelos animales han jugado un papel fundamental en el estudio de la hematopoyesis. A principios del siglo XX, Carnot y Deflandre, en Francia, propusieron por vez primera la existencia de un factor soluble estimulador de la eritropoyesis, a partir de estudios en los que sangraban a conejos para inducir un estado de anemia.²² En el decenio de 1950, Jacobson y sus colaboradores desarrollaron los primeros modelos de trasplante de médula ósea en ratones.²³ En esa misma década, en Filadelfia, Allan Erslev demostró la existencia de la eritropoyetina con base en estudios efectuados en conejos hechos anémicos por sangrado.²⁴ En el decenio de 1960 Metcalf y sus colaboradores, en Australia, demostraron la existencia de factores solubles reguladores de la producción de monocitos y granulocitos partiendo de observaciones hechas en ratones.²⁵ En 1961 Till y McCulloch, en Toronto, Canadá, demostraron la existencia de las células troncales hematopoyéticas a partir de experimentos hechos en ratones irradiados.⁴ En la actualidad, el mejor modelo para estudiar la hematopoyesis humana in vivo es trasplantando células humanas en ratones inmunodeficientes (ratones NOD-SCID).²⁶ Así pues, con este panorama en mente, es evidente que

siempre será importante el desarrollo y la caracterización de nuevos e innovadores modelos animales para estudiar la hematopoyesis de los mamíferos, y en particular, la hematopoyesis del ser humano.

REFERENCIAS

1. Wintrobe MM. *Clinical Hematology*. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1981;35.
2. Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R, Montesinos JJ, Flores-Guzmán P, Chávez-González A. Hematopoyesis. *Cancerología* 2007;2:95-107.
3. Metcalf D, Moore MAS. *Haemopoietic Cells*. Holland: North-Holland Publishing, 1971;550.
4. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Rad Res* 1961;14:213-222.
5. Szilvassy SJ. The biology of hematopoietic stem cells. *Arch Med Res* 2003; 34:446-460.
6. Mayani H, Guilbert LJ, Janowska-Wieczorek A. Biology of the hemopoietic microenvironment. *Eur J Haematol* 1992;49:225-233.
7. Martínez-Medellín J, Valdes-López V, Alba-Lois L, Becerril B, Mayani H, Mainero A. A study of erythropoiesis and iron metabolism in the rabbit in vivo. I. Characterization and limits of the physiological response. *Arch Inv Med* 1991;22:309-315.
8. Alba-Lois L, Mainero A, Valdes-López VM, Benavides L, Martínez-Medellín J. A study of erythropoiesis and iron metabolism in the rabbit in vivo. II. Dependence of the response on iron storage and transport. *Arch Med Res* 1992;23:7-11.
9. Mayani H, Alba-Lois L, Martínez-Medellín J. Rabbit erythropoiesis during recovery from chronic anemia induced by bleeding. *Arch Inv Med* 1991;22:317-322.
10. Jacobs P, Finch CA. Iron for erythropoiesis. *Blood* 1971;37:220-230.
11. Chou AC, Broun GO, Fitch CD. Abnormalities of iron metabolism and erythropoiesis in Vitamin E-deficient rabbits. *Blood* 1978;52:187-195.
12. Schulman HM. Hemoglobin synthesis during rabbit reticulocyte maturation in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1968;155:253-261.
13. Martínez-Medellín J, Schulman HM. The kinetics of iron and transferrin incorporation into rabbit erythroid cells and the nature of stromal-bound iron. *Biochim Biophys Acta* 1972;264:272-274.
14. Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev* 1987;67:520-582.
15. Torok-Storb B. Cellular interactions. *Blood* 1988;72:373-385.
16. Murphy Jr. MJ. Polyfunctionality of hemopoietic regulators. *The Metcalf Forum*. Dayton: AlphaMed Press, 1994;326.
17. Mayani H, Guilbert L, Janowska-Wieczorek A. Modulation of erythropoiesis and myelopoiesis by exogenous erythropoietin in human long-term marrow cultures. *Exp Hematol* 1990;18:174-179.
18. Mayani H, Alvarado-Moreno JA, Flores-Guzmán P. Biology of human hematopoietic stem and progenitor cells present in circulation. *Arch Med Res* 2003;34:476-488.

19. Reddy RL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. *Transfus Apher Sci* 2005;32:63-72.
20. Sánchez-Medal I, Pizzuto J, Rodriguez MH, Esposito L. Hemolysis and erythropoiesis. II. Reticulocytosis and rate of haemoglobin rise in haemolytic and deficiency anemias. *Brit JHaematol* 1969;17:343-348.
21. Sanchez-Medal L, Duarte L, Labardini J. Hemolysis and erythropoiesis. VI. A comparative study of the utilization of hemoglobin iron and transferrin iron by the erythropoietic tissue. *Blood* 1970;35:721-726.
22. Carnot P, Deflandre C. Sur l'activité hémopoietique du sérum. *Compt Rend Acad d Sc* 1906;143:384.
23. Jacobson LO, Simmons EL, Marks EK, Eldredge JH. Recovery from radiation injury. *Science* 1951;113:510-511.
24. Erslev AJ. Humoral regulation of red cell production. *Blood* 1953;8:349-357.
25. Metcalf D. *Summon up the Blood*. AlphaMed Press 2000;214.
26. Kamel-Reid S, Dick J. Engraftment of immune-deficient mice with human hematopoietic stem cells. *Science* 1988;242:1706-1709.

Síndrome de HELLP, diagnóstico y tratamiento

César Homero Gutiérrez-Aguirre, Julio Alatorre-Ricardo, Olga Cantú-Rodríguez, David Gómez-Almaguer

RESUMEN

El síndrome de HELLP es una complicación sistémica del embarazo de etiología desconocida que afecta al 0.9% de todos los embarazos y se relaciona con elevada morbilidad y mortalidad materna y fetal. Se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia por consumo. Aparece, sobre todo, en el tercer trimestre del embarazo con afectación a órganos blanco como: hígado, riñones y sangre y, aunque el tratamiento definitivo es la interrupción del embarazo, es necesario recurrir a otras medidas terapéuticas con el propósito de disminuir las complicaciones maternas y fetales de esta enfermedad. El pronóstico final dependerá, en parte, de la rapidez con que se establezca el diagnóstico y se inicie el tratamiento.

Palabras clave: síndrome de HELLP, embarazo, anemia hemolítica, enzimas hepáticas, trombocitopenia.

ABSTRACT

HELLP syndrome is a multisystem complication of pregnancy of unknown etiology that affects 0.9% of all pregnancies and is associated with high maternal and fetal morbidity and mortality. It is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, elevated liver enzymes and thrombocytopenia consumption. It occurs mainly in the third trimester of pregnancy affecting target organ disease such as liver, kidneys and blood and although the definitive treatment is termination of pregnancy, it is necessary to use other therapeutic measures to reduce maternal and fetal complications of this disease. The ultimate outcome will depend partly on how quickly the diagnosis is made and treatment begins.

Key words: HELLP syndrome, pregnancy, hemolytic anemia, liver enzymes, thrombocytopenia.

El síndrome de HELLP es una complicación multisistémica del embarazo que se caracteriza por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia. Incluso 70% de los casos se manifiestan antes de terminar el embarazo y 30% se diagnostica en las primeras 48 horas del puerperio.¹ Por lo general se inicia durante el último trimestre del embarazo, afecta entre 0.5 y 0.9% de todos los embarazos y hasta 20% de los embarazos complicados con preeclampsia grave.² Se observa un pico de máxima incidencia entre las semanas de gestación 27

y 37 y sólo 10% se manifiesta antes de la semana 27 del embarazo.³ Pritchard y colaboradores describieron, en 1954, la asociación de la preeclampsia con elevación de las enzimas hepáticas y alteración de la coagulación; sin embargo, no fue sino hasta 1982 cuando Weinstein acuñó el término “síndrome de HELLP” como acrónimo de hemólisis (H), enzimas hepáticas elevadas (elevated liver enzymes: EL) y trombocitopenia (low platelet count: LP).⁴ La importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno de esta complicación del embarazo radica en la elevada mortalidad materna (1 a 24%) y fetal (7 a 34%) a la que se asocia.^{5,6} Los factores de riesgo relacionados con mayor incidencia de síndrome de HELLP son la multiparidad, la edad materna mayor de 25 años, la raza blanca y los antecedentes de abortos.⁷

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, NL. México

Correspondencia: Dr. David Gómez-Almaguer. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, NL. Av. Gonzalitos s/n. Colonia Mitras Centro. Monterrey, NL. Correo electrónico:

Recibido: agosto 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Aguirre CH, Alatorre-Ricardo J, Cantú-Rodríguez O, Gómez-Almaguer D. Síndrome de HELLP, diagnóstico y tratamiento. Rev Hematol Mex 2012;13(4):195-200.

www.nietoeditores.com.mx

Fisiopatología

No se conoce exactamente cómo es que inicia el síndrome de HELLP; sin embargo, muchas de sus características son semejantes a la preeclampsia grave, lo que hace suponer que, al igual que la preeclampsia, el síndrome de HELLP también puede catalogarse como una enfermedad inducida por la placenta pero con un proceso inflamatorio agudo

más grave y dirigido, principalmente, contra el hígado. Al inicio del embarazo normal, el endotelio, la lámina interna y la capa muscular de las arterias espirales que abastecen la placenta son reemplazadas por el trofoblasto.^{8,9} En la preeclampsia ocurre una invasión trofoblástica incompleta o errónea de las arterias espirales que ocasiona que sean más cortas. Es probable que estas alteraciones del desarrollo y funcionamiento de la placenta provoquen isquemia placentaria y estrés oxidativo, lo que origina alteraciones en la liberación y en el metabolismo de diferentes factores, como el óxido nítrico, prostaglandinas y endotelina en la circulación materna que lesionan el endotelio vascular y esto tiene como consecuencia agregación plaquetaria, disfunción endotelial, hipertensión y finalmente disfunción multisistémica.^{10,11,12}

Manifestaciones clínicas

El inicio de la enfermedad es rápido, algunas pacientes pueden encontrarse asintomáticas inicialmente; sin embargo, 90% de las pacientes tienen síntomas inespecíficos que preceden a las manifestaciones clínicas típicas del síndrome de HELLP.¹³ En 50% de los casos la enfermedad es precedida por edema generalizado y aumento de peso desproporcionado. El dolor abdominal en el hipocondrio derecho o epigastrio es el síntoma más común y puede ser el único síntoma hasta en 50% de los casos. El dolor abdominal frecuentemente es tipo cólico y fluctuante. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son: cefalea en 60% de los casos, visión borrosa (20%), náusea, vómito y malestar general.² En la mayoría de las pacientes la presión arterial puede encontrarse elevada pero en 20% de los casos se encuentra dentro de límites normales.¹⁴ Con menos frecuencia se observan datos clínicos relacionados con las complicaciones del síndrome de HELLP, como disnea por edema pulmonar o ictericia por daño hepático.

Alteraciones de laboratorio

En los exámenes de laboratorio la anemia hemolítica microangiopática es la principal manifestación del síndrome de HELLP.³ Los eritrocitos se fragmentan en la microcirculación con daño endotelial y depósitos de fibrina. En el frotis de sangre periférica pueden encontrarse con facilidad eritrocitos fragmentados (esquistocitos) y reticulocitos que reflejan el proceso hemolítico. La hemólisis se asocia con elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL), por lo general superior a 600 UI/L y disminución en los valores

séricos de haptoglobina ($< 1\text{g/L}$). Estos cambios pueden observarse, incluso, antes del aumento de la bilirrubina indirecta y la disminución de la hemoglobina sean evidentes.¹⁵

Una característica obligatoria del síndrome de HELLP es la trombocitopenia ($< 150 \times 10^9/\text{L}$) secundaria al aumento en su consumo debido a la activación y adhesión plaquetaria al endotelio lesionado. Además del síndrome de HELLP en el embarazo existen otras causas de trombocitopenia. Ésta puede ser la manifestación inicial de la preeclampsia y, en ocasiones, puede ser difícil precisar su causa.² La importancia de conocer con precisión la etiología de la trombocitopenia es que el tratamiento y el pronóstico a largo plazo son diferentes; por ejemplo, en una paciente con púrpura trombocitopénica inmunitaria los esteroides y la inmunoglobulina son el tratamiento de elección, mientras que en una paciente con síndrome de HELLP la interrupción del embarazo es el tratamiento definitivo.¹⁶

En un estudio piloto de Brett Young y colaboradores se demostró la utilidad de los biomarcadores angiogénicos en el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia en el embarazo. Con base en estudios previos que han demostrado que en la preeclampsia se elevan algunas proteínas anti angiogénicas como la sFlt1 (Soluble fms-like tyrosine kinase 1) y sEng (Soluble endoglin) y disminuye la proteína pro angiogénica PlGF (Placental growth factor), los autores compararon las concentraciones séricas de estas proteínas en 31 pacientes embarazadas, 11 con diagnóstico de síndrome de HELLP, 11 con trombocitopenia y preeclampsia y 9 con trombocitopenia sin datos de preeclampsia o HELLP. Las concentraciones de estas proteínas se encontraron normales en las pacientes sin preeclampsia, mientras que en el grupo con preeclampsia o síndrome de HELLP se encontró elevación de sFlt1 y sEng arriba del percentil 90 y disminución de PlGF abajo del percentil 10.¹⁷

Cuando la cuenta plaquetaria desciende a menos de $50 \times 10^9/\text{L}$ o el fibrinógeno está por debajo de 300 mg/dL, debe considerarse que la paciente está en proceso de coagulación intravascular diseminada (CID), condición que empeora el pronóstico.¹⁸

La elevación de las enzimas hepáticas puede ser consecuencia de la hemólisis o de daño hepático.¹⁹ En general, la elevación de la DHL es causada por hemólisis y la elevación de aspartato aminotransferasa (AST) y ala-

nino aminotransferasa (ALT) se relacionan con necrosis hepática por obstrucción sinusoidal secundaria a microangiopatía. En 30% de los casos también puede observarse aumento moderado de la fosfatasa alcalina y de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT).¹⁵ En la mayoría de las pacientes la función hepática se mantiene prácticamente normal debido a que la necrosis hepática es focalizada; sin embargo, en algunos casos poco frecuentes (0.015%) aparecen hematomas subcapsulares o parenquimatosos que pueden llegar a causar rotura hepática, principalmente en las primeras 48 horas del puerperio.⁷

Otros hallazgos de laboratorio son: proteinuria (75%), elevación de creatinina, hiperuricemia e hipoalbuminemia. La proteinuria e hiperuricemia son útiles para confirmar el diagnóstico de preeclampsia pero no para establecer el diagnóstico de síndrome de HELLP. En etapas iniciales, el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) son normales, pero en etapa avanzada puede llegarse a coagulación intravascular diseminada con alteración de estos y aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y del dímero D. Éste es un indicador de coagulopatía subclínica que puede detectarse antes de que los estudios de coagulación se alteren, incluso, se piensa que pudiera tener valor predictivo para síndrome HELLP en pacientes con preeclampsia.¹⁸

CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de síndrome de HELLP se establece con base en las manifestaciones clínicas en el contexto de una mujer embarazada pero, principalmente, en los resultados de laboratorio sin que sea necesario que la paciente tenga diagnóstico de preeclampsia. Existen varias clasificaciones, la de Mississippi clasifica la enfermedad en tres grupos basándose principalmente en la cuenta de plaquetas (Cuadro 1).¹⁴ Con base en la clasificación de Tennessee puede diagnosticarse el síndrome de HELLP al encontrar AST mayor a 70 UI/L, DHL mayor de 600 UI/L y plaquetas menores de 100 x 10⁹/L, lo que cataloga el síndrome como completo si se encuentran los tres criterios o incompleto si sólo coexisten uno o dos criterios.²⁰

Diagnóstico diferencial

Algunas enfermedades pueden confundirse con el síndrome de HELLP, estas tienen diferente tratamiento y pronóstico, por lo que debe hacerse una cuidadosa evalua-

Cuadro 1. Clasificación de Mississippi, criterios diagnósticos.

<i>Síndrome de HELLP</i>		
HELLP clase I	Plaquetas	≤ 50 x 10 ⁹ /L
	AST o ALT	≥ 70 UI/L
	DHL	≥ 600 UI/L
HELLP clase II	Plaquetas	50 a 100 x 10 ⁹ /L
	AST o ALT	≥ 70 UI/L
	DHL	≥ 600 UI/L
HELLP clase III	Plaquetas	100 a 150 x 10 ⁹ /L
	AST o ALT	≥ 40 UI/L
	DHL	≥ 600 UI/L

ción diagnóstica. Entre las enfermedades relacionadas con el embarazo y con las que puede confundirse el síndrome de HELLP están: la trombocitopenia del embarazo y el hígado graso del embarazo.²¹ La primera ocupa 75% de todas las causas de trombocitopenia durante la gestación, no se acompaña de otras alteraciones de laboratorio. La cuenta plaquetaria debe ser mayor de 70 x10⁹/L, tiene un curso benigno y desaparece sin tratamiento en los primeros dos meses del puerperio.¹⁶ El hígado graso del embarazo puede tener manifestaciones clínicas y de laboratorio semejantes al síndrome de HELLP, en este caso la ausencia de proteinuria, tensión arterial normal, TP y TTP prolongados e hipoglicemia favorecen el diagnóstico de hígado graso que puede confirmarse con estudios de imagen y biopsia hepática cuando esto sea posible. Las enfermedades que no son exclusivas del embarazo y pueden confundirse con el síndrome de HELLP son la púrpura trombocitopénica inmune, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome antifosfolípidos, lupus sistémico, y algunos procesos infecciosos del hígado y vías biliares, como la hepatitis y colangitis (Cuadro 2).²¹

Tratamiento

El tratamiento del síndrome de HELLP es motivo de controversia y, si bien es cierto que la interrupción del embarazo es parte fundamental, en gran medida la supervivencia del feto dependerá de las semanas de gestación que tenga al inicio de la enfermedad, lo que con frecuencia crea conflictos en la toma de decisión de interrumpir el embarazo en forma inmediata o esperar para promover la maduración pulmonar del feto.²² Otros aspectos del tratamiento del síndrome de HELLP que suelen crear controversia son la prescripción de esteroides, la trasfusión de plasma fresco, la plasmaféresis, la vía de interrupción

Cuadro 2. Causas de trombocitopenia en el embarazo.

<i>Exclusivas del embarazo</i>	<i>Otras causas</i>
Trombocitopenia del embarazo	Microangiopatías trombóticas (TTP, urémico-hemolítico)
Síndrome de HELLP	Trombocitopenia inmune primaria (PTI)
Preeclampsia	Trombocitopenia inmune secundaria (LES, HIV, Hep C, CMV)
Hígado graso del embarazo	Coagulación intravascular diseminada Medicamentos (metildopa, ranitidina, diclofenaco, etc)

TTP: purpura trombocitopénica trombótica, PTI: purpura trombocitopénica inmune, LES: lupus eritematoso sistémico, HIV: virus de inmunodeficiencia humana, Hep C: hepatitis C, CMV: citomegalovirus.

del embarazo y el tipo de anestesia general o regional.¹⁹ Es importante no olvidar que el tratamiento también debe incluir estabilización de la hipertensión arterial, hidratación, profilaxis de convulsiones con sulfato de magnesio (4 a 6 g intravenosos de impregnación y 1 a 2 g por hora de mantenimiento) y monitorización fetal.²²

Tratamiento obstétrico

El tratamiento definitivo del síndrome de HELLP es la interrupción del embarazo.²⁰ Cuando la gestación es mayor de 34 semanas, la interrupción del embarazo debe realizarse inmediatamente en cuanto las condiciones maternas lo permitan. En cambio, cuando el embarazo se encuentra entre las semanas 24 y 34 puede ser más conservador y administrar esteroides para acelerar la maduración pulmonar del feto y programar la interrupción del embarazo en las siguientes 48 horas; sin embargo, esto debe valorarse en forma independiente de acuerdo con la condición general de cada paciente tomando en cuenta el riesgo materno y fetal de haber prolongado el embarazo porque se incrementa la posibilidad de complicaciones como: edema pulmonar, insuficiencia renal, CID y desprendimiento de placenta, entre otras.^{23,24} El tratamiento conservador está contraindicado en pacientes con datos de CID o que su condición clínica esté empeorando en las primeras horas del diagnóstico.²⁰ Por lo general, 48 horas después de la interrupción del embarazo se observa mejoría importante en la cuenta de plaquetas y valores de las enzimas hepáticas; de lo contrario, si para las 96 horas de puerperio persisten las alteraciones o hay mayor deterioro, deberán descartarse complicaciones del síndrome de HELLP como

insuficiencia orgánica múltiple u otras complicaciones del puerperio.²³

Esteroides

La prescripción de esteroides es motivo de controversia y no está justificado en todas las pacientes con síndrome de HELLP porque no se ha demostrado mejoría en concentración de enzimas hepáticas o en el pronóstico final de la paciente; sin embargo, sí se ha demostrado su utilidad para incrementar la cuenta de plaquetas y disminuir la estancia hospitalaria, por esto cada caso debe ser evaluado en forma individual.²⁵ Los esteroides están justificados en las pacientes en quienes se busca incrementar la cuenta de plaquetas previo a la interrupción del embarazo o para disminuir el riesgo de sangrado durante el puerperio en pacientes con trombocitopenia grave. Por lo general, se utilizan cuando la cuenta de plaquetas es inferior a $100 \times 10^9/L$. La dexametasona a dosis de 8 mg IV cada 12 horas es el esteroide de elección porque en estudios comparativos ha demostrado mayor efecto en la cuenta plaquetaria, gasto urinario, control de la tensión arterial y disminución de la deshidrogenasa láctica.^{24,25} La transfusión de plaquetas se recomienda en pacientes con plaquetas inferiores a $20 \times 10^9/L$ previo al parto vaginal o menos de $50 \times 10^9/L$ previo a la operación cesárea.¹⁸ La betametasona es el esteroide de elección si el objetivo es mejorar la función pulmonar del feto.²⁶

Plasmaféresis

El recambio plasmático con plasma fresco congelado ha demostrado ser útil en pacientes que persisten 72 horas después del parto con elevación de bilirrubina o creatinina y trombocitopenia grave; sin embargo, los estudios publicados incluyen un número reducido de pacientes, por lo que su uso sigue siendo controversial y son necesarios estudios controlados y comparativos con mayor número de pacientes para definir su utilidad.²⁷

Vía de interrupción del embarazo

Cuando no hay afectación obstétrica se prefiere el parto vaginal; sin embargo, hasta en 60% de los casos es necesario realizar operación cesárea. La vía de interrupción del embarazo debe elegirla el obstetra con base en la situación clínica de la paciente y la urgencia con que se requiere el procedimiento.²⁸ La anestesia epidural se recomienda para las pacientes con cuenta de plaquetas igual o mayor

de $100 \times 10^9/L$ y sin trastornos de la coagulación, aunque también puede aplicarse en pacientes con cuenta de plaquetas inferior si antes se trasfunden plaquetas.²⁹

Complicaciones

El síndrome de HELLP tiene complicaciones maternas y fetales. En la paciente, los principales órganos que pueden afectarse son: los riñones, el hígado y el cerebro y con menor frecuencia puede haber complicaciones cardiorrespiratorias. Las complicaciones más graves suelen observarse en pacientes con síndrome de HELLP clase 1.³⁰ (Cuadro 3)

Cuadro 3. Complicaciones más frecuentes del síndrome de HELLP.

<i>Complicaciones maternas</i>	<i>Frecuencia</i>
Coagulación Intravascular Diseminada	30%
Abruptio placentae	16%
Eclampsia	9%
Insuficiencia renal aguda	8%
Neumonía por aspiración	7%
Edema pulmonar	6%
Síndrome de insuficiencia respiratoria	4%
Ruptura hepática	0.015% a 1.8%
Hemorragia cerebral	1.2%
Muerte materna	1% a 24%
<i>Complicaciones fetales</i>	
Parto pre término	70%
Trombocitopenia	15%
Muerte perinatal	7% a 34 %

CONCLUSIONES

El síndrome de HELLP es una complicación del embarazo secundaria a microangiopatía y una respuesta inflamatoria sistémica que sobreviene, sobre todo, en el tercer trimestre de la gestación. Se caracteriza por la afectación de órganos blanco, como el hígado, los riñones y la sangre y puede acompañarse de graves complicaciones maternas y fetales.¹⁴ Estas pacientes deben tratarse, idealmente, en una unidad de cuidados intensivos con monitorización materna y fetal estrecha.¹⁸ No existe un acuerdo general que establezca cuándo es el mejor momento y la vía ideal para interrumpir el embarazo; sin embargo, no cabe duda de que la interrupción del embarazo es parte fundamental del tratamiento dirigido a disminuir el riesgo fetal y materno.^{2,14}

REFERENCIAS

- Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1000-1006.
- Kjell Haram, Einar Svendsen, Ulrich Abildgaard. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009;9:8.
- Dan Mihu, Nicolae Costin, Carmen Mihaela Mihu, Andrada Seicean, Răzvan Ciortea. HELLP Syndrome-a Multisystemic Disorder. *J Gastrointest Liver Dis* December 2007;16(4):419-424.
- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count: a severe consequence of hypertension on pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1982;142:159-167.
- Ertan AK, Wagner S, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Schmidt W. Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome. *J Perinat Med* 2002;30:483-489.
- Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59:113-118.
- Calvin Pan, Ponni VP. Pregnancy-Related Liver Diseases. *Clin Liver Dis* 2011;15:199-208.
- Lyall F, Greer JA. Preeclampsia: a multifaceted vascular disorder of pregnancy. *Journal of Hypertension*1994;12:1339-1345.
- Mushambi MC, Halligan AW, Williamson K. Recent developments in the pathophysiology and management of preeclampsia. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 76:133-148.
- Agatasa PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:1389-1393.
- Goldman-Whol D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 2002;187:233-238.
- Kaufmann PS, Black BH. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003;69:1-7.
- Martin JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:914-934.
- Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981-991.
- Wilke G, Rath W, Schutz E, Armstrong VW, Kuhn W. Haptoglobin as a sensitive marker of hemolysis in HELLP-syndrome. *Int JGynaecol Obstet* 1992;39:29-34.
- McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992;80(11):2697-2714.
- Young B, Levine R, Salahuddin S, Qian C. The use of angiogenic biomarkers to differentiate non-HELLP related thrombocytopenia from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(5):366-370.
- O'Hara M. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. *Am Fam Physician* 1999;60(3):829-836.

19. Chiara B, Marozio L, Annalisa T, Picardo E, et al. Biochemistry of HELLP Syndrome. *Advances in Clinical Chemistry*. Vol. 53.
20. Martin JN, Files JC, Blake PG, Norman PH, Martin RW, et al. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(1):126-137.
21. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia/eclampsia. *Clin-Perinatol* 2004;31:835-852.
22. Thomas T, Jophy R, Mhaskar A, Misguith D. Are we increasing serious maternal morbidity by postponing termination of pregnancy in severe pre-eclampsia/eclampsia? *J Obstet Gynaecol* 2005;25:347-351.
23. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15(8): 897-906.
24. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD008148
25. Vidaeff AC, Yeomans ER. Corticosteroids for the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP): what evidence? *Minerva Ginecol* 2007;59:183-190.
26. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:878-881.
27. Bayraktaroqlu Z, Demirci F, Balat O, Kutlar I, Okan V, Uður G. Plasma exchange therapy in HELLP syndrome: A single-center experience. *Turk J Gastroenterol* 2006;17: 99-102.
28. Harris BM, Kuczkowski KM. Diagnostic dilemma: hepatic rupture due to HELLP syndrome vs trauma. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272:176-178.
29. Suzuki T, Kaneda T. Anesthesia in three women with HELLP syndrome. *Masui* 2007; 56:838-841.
30. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-1006.

Tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström con R-CHOP. A propósito de un caso

Luis G Ramón-Rodríguez, Gelquin Mustelier-Celza, Onel Ávila-Cabrera, Leslie González-Pinedo, Adys Gutiérrez-Díaz, Carlos Hernández-Padrón

RESUMEN

La macroglobulinemia de Waldenström es un linfoma linfoplasmocítico que produce una inmunoglobulina monoclonal IgM. Es un padecimiento de poca frecuencia y comprende 2% de las hemopatías malignas. Se reporta el caso de un paciente masculino de 42 años, blanco, que acudió por astenia, fatiga y disnea de esfuerzo. Al examen físico se observaron palidez cutáneo-mucosa y adenopatías inguinales. El paciente padecía: anemia, leucopenia, hiperproteinemia, hipoalbuminemia y una banda monoclonal en la electroforesis de proteínas que correspondió con una inmunoglobulina monoclonal IgM lambda en la inmunofijación. En la médula ósea se observó infiltración por linfoplasmocitos atípicos y se estableció el diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström. Se inició tratamiento con R-CHOP 21 por seis ciclos y se obtuvo una respuesta parcial. Enseguida se comenzó tratamiento de mantenimiento con rituximab y al año se alcanzó la remisión completa. El tratamiento fue bien tolerado y demostró ser efectivo en este paciente. Se hacen algunas consideraciones acerca de la terapéutica actual de esta enfermedad.

Palabras clave: macroglobulinemia de Waldenström, rituximab, agentes alquilantes, fludarabina.

ABSTRACT

Waldenström's macroglobulinemia is a lymphoplasmacytic lymphoma which produces monoclonal immunoglobulin M (IgM). This disorder is rare and it accounts for 2% of all hematologic malignancies. Here we present a 42-year-old male who was referred to the clinic complaining of asthenia, fatigue and shortness of breath on exertion. Pallor and inguinal lymph nodes were detected on physical examination. The patient presented with anemia, leucopenia, hyperproteinemia, and hypoalbuminemia. Serum electrophoresis and immunofixation showed lambda clonal immunoglobulin M (IgM) paraproteinemia. Bone marrow biopsy revealed infiltration by atypical plasmacytic lymphocytes and the diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia was made. Then 6 cycles of R-CHOP 21 were started and a partial response was achieved. A complete response was achieved after one year of maintenance therapy with rituximab. No significant toxicity was observed and the treatment was successful. Some comments about the current therapy of this disorder are made in this article.

Key words: Waldenström's macroglobulinemia, rituximab, alkylating agents, fludarabine.

La macroglobulinemia de Waldenström es una enfermedad de células B que resulta de la acumulación, predominantemente en la médula ósea, de células linfoplasmocitoides clonales que secretan una proteína IgM monoclonal¹. Según la clasificación Euro-

pea-Americana revisada para los linfomas y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, corresponde al linfoma linfoplasmocítico. La mayoría de los linfomas linfoplasmocíticos son macroglobulinemia de Waldenström, solamente menos del 5% de los casos son IgA, IgG o linfomas linfoplasmocíticos no secretores^{2,3}.

La edad media al diagnóstico es de aproximadamente 65 años. Al menos el 25% de los pacientes son asintomáticos al diagnóstico y el 50% de estos pueden no requerir tratamiento durante los primeros 3 años. Uno de cada 10 casos no lo requerirá por 10 años, de ahí la importancia de elegir cuidadosamente quien lo necesita⁴.

Las manifestaciones clínicas de la macroglobulinemia de Waldenström son muy variables. Los pacientes sintomáticos se presentan con manifestaciones secundarias a la infiltración tumoral tales como anemia, síntomas

Instituto de Hematología. La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Luis G Ramón Rodríguez. Correo electrónico: ihidir@hemato.sid.cu
Recibido: agosto 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Ramón-Rodríguez LG, Mustelier-Celza G, Ávila-Cabrera O, González-Pinedo L, Gutiérrez-Díaz A, Hernández-Padrón C. Tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström con R-CHOP. A propósito de un caso. Rev Hematol Mex 2012;13(4):201-206.

www.nietoeditores.com.mx

generales, hepatomegalia (20%), esplenomegalia (15%) y adenopatías (15%). Una proporción importante de casos se presentan con síntomas y signos atribuibles a las características físico-químicas de la paraproteína IgM que pueden incluir el síndrome de hiperviscosidad (SHV), la crioglobulinemia y fenómenos autoinmunes como la neuropatía y la enfermedad por aglutininas frías. La amiloidosis por IgM es menos frecuente ⁵.

El tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström ha pasado por varias etapas desde el uso de agentes alquilantes hasta agentes más novedosos. Inicialmente puede estar encaminado al control del síndrome de hiperviscosidad donde la plasmaféresis junto al tratamiento onco-específico suelen ser efectivos. Históricamente, el uso de esteroides junto a la monoterapia con alquilantes ha dado buenos resultados. Otras variantes han sido efectivas como la poliquimioterapia de tipo CHOP, o las combinaciones con análogos de las purinas como la fludarabina, cladribina, así como el empleo de los anticuerpos monoclonales como el rituximab como monoterapia inicial o como mantenimiento, o en esquemas combinados. Otro anticuerpo monoclonal que ha demostrado su efectividad es el alemtuzumab. Actualmente se han sumado agentes inmunomoduladores como la talidomida y la lenalomida, o inhibidores de proteosomas como el bortezomib. Otro agente que se está ensayando con buenos resultados es el everolimus que es un inhibidor del mTOR (del inglés mammalian target of rapamycin) ⁶.

Se presenta a un paciente con macroglobulinemia de Waldenström diagnosticado y seguido en el Instituto de Hematología e Inmunología, que recibió tratamiento con 6 ciclos de poliquimioterapia de tipo R-CHOP 21 y alcanzó una respuesta parcial. Con posterioridad se continuó el rituximab durante el mantenimiento y al año se observó una respuesta completa.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente de 42 años, masculino, blanco, que acudió en julio de 2010 por fatiga, astenia y disnea a los esfuerzos. En los antecedentes personales se recogió una historia de cifras bajas de hemoglobina por lo cual había sido transfundido recientemente con glóbulos rojos en su centro asistencial. Al examen físico se destacó una palidez cutáneo-mucosa marcada, sin hepatomegalia o esplenomegalia y pequeñas adenopatías de aproximadamente 1 cm en ambas regiones inguinales.

En el hemograma se evidenciaron una hemoglobina (Hb) de 8.1 g/dL y una leucopenia moderada con un conteo de leucocitos de $2.8 \times 10^9/L$ a predominio de neutrófilos. Las plaquetas estaban dentro de la normalidad y la eritrosedimentación se encontraba en 119 mm/h. En el estudio de la química sanguínea no hubo alteraciones de la función renal ni hepática, con cifras de calcio y fósforo normales, una hiperproteinemia con las proteínas totales (PT) en 99.7 g/L y una hipoalbuminemia con cifras de albúmina en 34 g/L. La LDH se encontraba en niveles normales (238.1 UI/LS). El coagulograma fue normal con una hiperfibrinogenemia (7.66 g/L). La proteína C reactiva y el factor reumatoide fueron positivos. En la electroforesis de proteínas del suero se apreció una hipergammaglobulinemia de aspecto monoclonal que correspondió a una IgM lambda en la inmunofijación. La cuantificación de IgM se encontraba en 48.5 g/L.

En la radiografía de tórax, el ecocardiograma y la ecografía abdominal fueron normales. La tomografía axial computada de tórax y abdomen fue normal. El estudio radiográfico del esqueleto no reveló lesiones óseas.

En el medulograma se observó un marcado aumento de mastocitos (Figura 1 y 2) y una infiltración por 50% de linfoplasmocitos y algunas células plasmáticas de aspecto tumoral (Figura 3). La biopsia de médula ósea confirmó una infiltración difusa por un síndrome linfoproliferativo de bajo grado. En el estudio del inmunofenotipo del aspirado medular se realizaron los siguientes marcadores: CD2:7%; CD5:21%; CD19:33%; CD20:42%; CD22:33%; CD25:2%; CD38:5%; CD138:46%; Kappa:3%; Lambda:35%.

Con todos estos elementos se llegó a la conclusión de que el paciente presentaba una macroglobulinemia de Waldenström y se decidió iniciar poliquimioterapia de tipo CHOP en combinación con rituximab. Se administraron seis ciclos de R-CHOP 21 que se iniciaron en septiembre de 2010 y finalizaron en febrero de 2011. El tratamiento fue bien tolerado por el paciente y sólo se presentaron fiebre, escozor laríngeo, rash cutáneo e inyección conjuntival durante la primera administración del rituximab, que cedieron con la medicación habitual y no se repitieron en administraciones subsecuentes. Luego del tercer ciclo el paciente fue admitido en el hospital por una neumopatía inflamatoria que cedió con el tratamiento con antibióticos.

Después de finalizado el tratamiento se realizó la evaluación de la respuesta. Las cifras de Hb ascendieron

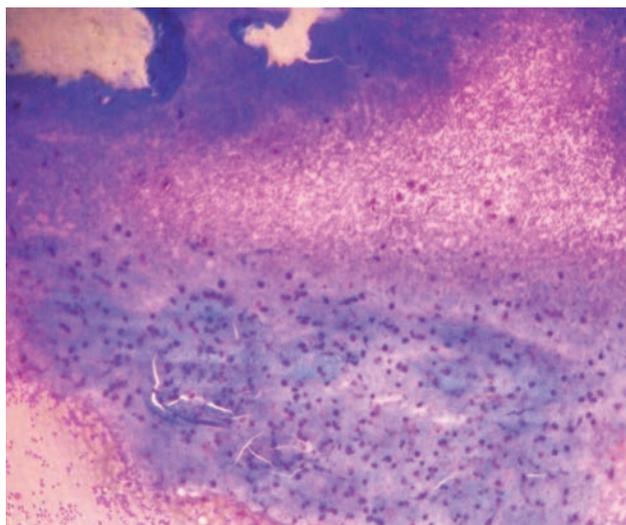


Figura 1. Mastocitos en el médula ósea del paciente con Macroglobulinemia de Waldenström. (Tinción de May-Grünwald/Giemsa. 10x)

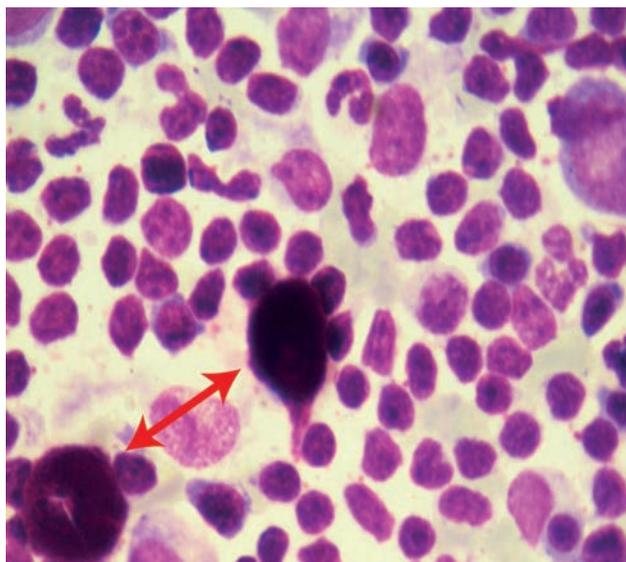


Figura 2. Mastocitos en el médula ósea del paciente con Macroglobulinemia de Waldenström. (Tinción de May-Grünwald/Giemsa. 100x)

a 14.1 g/dL, la cifra de leucocitos se normalizó, las PT descendieron a 89.5 g/L, la IgM descendió a 21.6 g/L y la albúmina alcanzó cifras normales. En la electroforesis de proteínas se apreció una pequeña banda monoclonal. En el medulograma la infiltración por linfoplasmocitos descendió a 20% y en la macroglobulinemia de Waldenström esta infiltración pasó a ser intersticial. Con estos elementos y la mejoría clínica del paciente se planteó una remisión

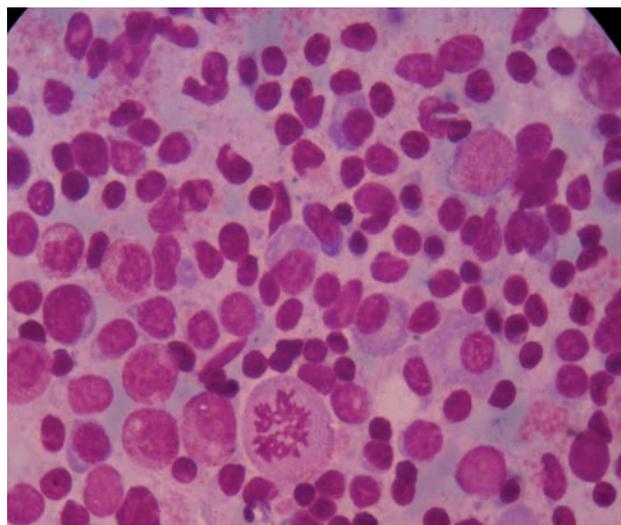


Figura 3. Infiltración de la médula ósea del paciente por linfoplasmocitos, linfocitos maduros y algunas células plasmáticas al diagnóstico. (Tinción de May-Grünwald/Giemsa. 100x)

parcial y se inició esquema de mantenimiento con rituximab a la misma dosis recibida de 375mg/m², pero con una frecuencia trimestral durante dos años.

Alcanzado el primer año del mantenimiento las cifras de Hb ascendieron a 16.3 g/dL, las PT descendieron a cifras normales de 79 g/L, la IgM se normalizó (14.8 g/L), no se evidenció la banda monoclonal en la electroforesis de proteínas y la inmunofijación fue negativa. En la medulograma (Figura 4) y en la biopsia de médula ósea no se observó infiltración por la enfermedad. Con estos elementos se planteó la remisión completa y se continuó con el rituximab hasta alcanzar los dos años de mantenimiento planificados.

DISCUSIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström es una enfermedad linfoproliferativa rara, representa aproximadamente 2% de las hemopatías malignas con una incidencia anual de 0.3 por 100 000 habitantes. Es más frecuente en hombres blancos y es una enfermedad cuya incidencia aumenta con la edad. La supervivencia global se estima en 65 meses con una supervivencia global a los cinco años de 52%.⁷

El índice pronóstico internacional para la macroglobulinemia de Waldenström (IPSSMW por sus siglas en inglés) recoge los factores pronósticos adversos que influyen en la supervivencia global y comprenden los siguientes elementos: edad mayor de 65 años, Hb menor o

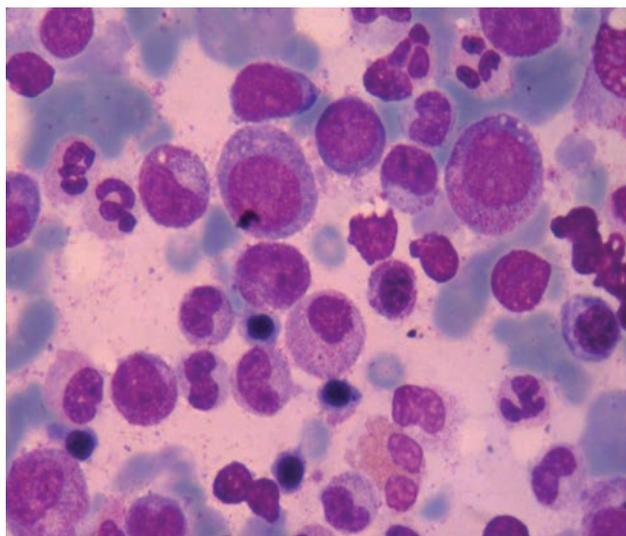


Figura 4. Recuperación de la hematopoyesis normal en el paciente después de la quimioterapia y al año de mantenimiento con rituximab. (Tinción de May-Grünwald/Giemsa. 100x)

igual a 11.5 g/dL, conteo de plaquetas igual o menor de $100 \times 10^9/L$, β_2 microglobulina mayor de 3 mg/L y una concentración del componente monoclonal mayor de 7.0 g/dL. Se definen tres grupos de riesgo con este sistema y a pesar de la inclusión de nuevas terapias que han influido en el curso de la enfermedad, su utilidad y aplicación se mantienen vigentes, no solo para decidir que esquema de primera línea iniciar, sino para futuras terapias de rescate en caso de recaídas.⁴

Los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström asintomáticos no deben recibir tratamiento. El inicio del mismo está indicado en los casos que presenten síntomas y signos debidos a la infiltración tumoral, a los efectos de la IgM circulante y a su depósito en los tejidos. Su inicio no debe estar condicionado a los niveles de la paraproteína ya que sus niveles no se correlacionan con las manifestaciones clínicas, sin embargo, cifras de IgM superiores a 50 g/L representan un alto riesgo de SHV para el paciente. Por lo general los siguientes elementos son indicativos para iniciar la terapia: síntomas B (fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso), grandes adenopatías (masa Bulky), organomegalia sintomática, síntomas y signos de hiperviscosidad, crioglobulinemia sintomática, neuropatía periférica, anemia por aglutininas frías, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia inmune, Hb < 10g/dL, conteo de plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$, amiloidosis y evidencias de transformación de la enfermedad.⁸

TRATAMIENTO

Plasmaféresis

El 80% de la IgM es intravascular por lo que la plasmaféresis es muy efectiva para reducir rápidamente la paraproteína y de esa manera controlar los síntomas y signos de hiperviscosidad. Por lo general 2 o 3 sesiones son suficientes, junto al tratamiento específico de la enfermedad. Como proceder único solo se justifica en aquellos pacientes resistentes al tratamiento sistémico.^{1,5,9}

Agentes alquilantes

El tratamiento estándar de primera línea se ha basado por largo tiempo en los agentes alquilantes como el clorambucil, el melfalán y la ciclofosfamida. El clorambucil como monoterapia ha sido el más utilizado en las grandes series y aproximadamente el 50% de los pacientes alcanzan una respuesta parcial, la respuesta completa es rara. No hay evidencias de que el uso adicional de esteroides mejore la sobrevida, sin embargo su empleo se justifica cuando existen citopenias autoinmunes. En la mayor parte de los estudios los alquilantes se han administrado por uno o dos años y han expuesto al paciente al riesgo de mielodisplasia o leucemia secundaria. Estos agentes deben ser evitados si el paciente es elegible para trasplante de progenitores hematopoyéticos.^{1,5,9}

Nucleósidos análogos de las purinas

La fludarabina se ha utilizado como primera línea con buenos resultados y respuestas que llegan al 79%. La cladribina también ha sido administrada a pacientes no tratados previamente con respuestas desde 64 hasta 90%. Ambos han sido efectivos en pacientes que han recibido agentes alquilantes previamente. Al igual que los agentes alquilantes, el uso de la fludarabina debe ser evitado si el paciente es candidato a un trasplante.⁹

Anticuerpos monoclonales

El rituximab es uno de los medicamentos más utilizados en la actualidad en la macroglobulinemia de Waldenström. La carencia de efectos tóxicos a largo plazo, de impacto en la movilización de progenitores hematopoyéticos periféricos y de efecto mieloablativo ha contribuido a su inclusión en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, el rituximab como agente único, por lo general no es una opción óptima cuando

se necesita tratar urgentemente al paciente para reducir la masa tumoral inicial y evitar las complicaciones derivadas de las altas concentraciones de la paraproteína. La respuesta no rebasa 55% y no es superior a los otros tratamientos empleados.⁶ El rituximab, como agente simple, puede conllevar al riesgo de un fenómeno conocido como “llamarada” en el cual se produce un incremento transitorio de las concentraciones de IgM que puede conducir al SHV y requerir plasmaféresis de urgencia. Este fenómeno es raro cuando se combina con otros medicamentos citotóxicos y no debe ser atribuido a fallo en la respuesta.¹⁰ El alemtuzumab fue utilizado en pacientes resistentes a otras terapias con resultados satisfactorios con una respuesta de 76%.¹¹

Tratamiento de mantenimiento con rituximab

El uso de terapia de mantenimiento con rituximab en la MW es controversial. Sin embargo, un estudio retrospectivo que comparó dos grupos de pacientes, demostró que en el grupo en que se utilizó el mantenimiento la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global mejoraron, aunque se observó un mayor número de infecciones.¹²

Típicamente el rituximab se emplea en el mantenimiento en los pacientes que responden a esquemas que lo contienen. Aunque no existen estudios prospectivos con asignación al azar que apoyen su utilidad en el mantenimiento, la lección aprendida en relación con los linfomas indolentes parece ser aplicable a los pacientes con MW que responden a los esquemas iniciales que lo incluyen. Se recomienda la dosis de 375 mg/m² cada tres meses durante dos años y se debe tener en cuenta que el fenómeno de “llamarada” puede producirse y el incremento transitorio de la IgM no debe confundirse con una progresión de la enfermedad.¹ En que paciente que se presenta, la reducción de la masa tumoral fue lograda con el R-CHOP hasta alcanzar la remisión parcial, sin embargo la remisión completa fue alcanzada al año de mantenimiento con el rituximab lo que apoya, en este caso en particular, las consideraciones mencionadas anteriormente sobre su efecto beneficioso luego de un control inicial de la enfermedad.

Tratamientos combinados

Algunas combinaciones utilizadas con anterioridad tienen como base los agentes alquilantes dentro de las que se destacan el uso de la ciclofosfamida, el melfalán y la pred-

nisona; la ciclofosfamida, la doxorubicina, la vincristina y la prednisona (CHOP); la vincristina, la carmustina, el melfalán, la ciclofosfamida y la prednisona; y la ciclofosfamida, la doxorubicina y la prednisona.¹¹

En la actualidad la mayoría de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström son tratados con quimioterapia combinada con rituximab. La ciclofosfamida, la doxorubicina, la vincristina y la prednisona junto al rituximab (R-CHOP) es un esquema que ha reportado rangos de respuesta de hasta 90%.¹³ La combinación de rituximab con ciclofosfamida oral y dexametasona (RCD) ha tenido respuestas de un 83% con una baja toxicidad. La combinación de estos tres agentes es en la actualidad el tratamiento estándar para los pacientes con MW sintomáticos recomendado por la Clínica Mayo. El rituximab se ha combinado también con la fludarabina con buenos resultados, aunque a largo plazo se ha reportado la mielodisplasia, sobre todo cuando se añade mitoxantrone, y no debe emplearse en pacientes candidatos a trasplante.⁶

Otras combinaciones comprenden la cladribina y el rituximab; la cladribina, la ciclofosfamida y el rituximab; la fludarabina, la ciclofosfamida y el rituximab; el pentostatin, la ciclofosfamida y el rituximab¹¹; y la azacitidina y el rituximab.¹⁴

Interferón alfa

Se ha evaluado en un número limitado de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström. Se han reportado respuestas parciales en un tercio de los casos.⁸

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Los resultados observados con el uso de altas dosis de quimioterapia seguidos por el trasplante de progenitores hematopoyéticos han sido favorables, con baja tasa de mortalidad. Sin embargo, con los resultados obtenidos con otras modalidades de tratamiento, el trasplante debe ser considerado como una terapia experimental y se debe usar solamente en el contexto de ensayos clínicos o cuando otros tratamientos han fracasado.⁶

Esplenectomía

En un número escaso de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström resistentes se ha descrito un descenso marcado de la paraproteína luego de la esplenectomía. Algunas de estas remisiones han durado años. La eliminación de esta fuente de células productoras de IgM y la eliminación del hiperesplenismo pueden expli-

car, en parte, la ventaja de la esplenectomía, aunque la esplenomegalia masiva es rara en la macroglobulinemia de Waldenström y el posible papel de este proceder requiere mayor investigación.⁸

Nuevos agentes terapéuticos

Se han introducido nuevos tratamientos con resultados alentadores dentro de los que destacan la combinación de la talidomida o la lenalidomida con el rituximab. Otros medicamentos novedosos en el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström son: bortezomib, everolimus, perofosina y los inhibidores de las desacetilasas de las histonas. Los oligonucleótidos antisentido, como el oblimersen, también son efectivos.^{1,6,11} Hace poco se realizó un estudio comparativo entre el R-CHOP y la combinación de rituximab y bendamustina. Aunque la respuesta fue similar en ambos grupos de pacientes, fue más duradera en los casos tratados con bendamustina y rituximab.¹⁵

La evolución de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström mejoró de manera muy importante durante la pasada década debido a la introducción de nuevos agentes terapéuticos, mejor entendimiento e indicación más segura de agentes clásicos, como la fludarabina en combinación con anticuerpos monoclonales y agentes alquilantes. Con estos excelentes resultados se ha centralizado más la atención en la calidad de vida y en la reducción de la morbilidad. Los agentes recetados con anterioridad no deben descartarse del arsenal terapéutico sólo porque han surgido nuevos medicamentos.^{16, 17}

Según los criterios de respuesta al tratamiento en la macroglobulinemia de Waldenström,⁸ el caso reportado tuvo una remisión parcial luego de seis ciclos de R-CHOP 21. El esquema fue bien tolerado y sólo hubo reacciones adversas leves durante la primera administración del rituximab. La sepsis respiratoria intercurrente fue bien controlada y luego de un año de mantenimiento con rituximab se alcanzó la respuesta completa. Estos resultados demostraron la efectividad del R-CHOP y la utilidad del rituximab en el tratamiento de mantenimiento.

REFERENCIAS

1. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-2385.
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 1999;155: 257-265.
4. Morel P, Merlini G. Risk stratification in Waldenström macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol* 2012;5:87-99.
5. Johnson SA, Birchall J, Luckie C, Oscier DG, Owen RG. Guidelines on the management of Waldenström Macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2006;132:683-697.
6. Gertz MA. Waldenström Macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:504-510.
7. Sekhar J, Sanfilippo K, Zhang Q, Trinkaus K, Vij R, Morgensztern D. Waldenström's macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1625-1626.
8. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A. Waldenström's macroglobulinemia. *Best Prac Res Clin Haematol* 2005;18:747-765.
9. Dimopoulos MA, Merlini G, Leblond V, Anagnostopoulos A, Alexanian R. How we treat Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2005;90:117-125.
10. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR. Eastern Cooperative Oncology Group. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström's macroglobulinemia: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004;101:2593-2598.
11. Vijay A, Gertz MA. Current Treatment Options for Waldenström Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8:219-229.
12. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenström Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol* 2011;154:357-362.
13. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. German Low-Grade Lymphoma Study Group. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: Results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009;23:153-161.
14. Weiss L, Melchardt T, Neureiter D, Kemmerling R, Moshir S, Pleyer L, et al. Complete Remission of Waldenström's Macroglobulinemia With Azacitidine and Rituximab. *J Clin Oncol* 2011;29:696-98.
15. Rummel MJ, Niederle N, von Grunhagen U. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line-treatment in patients with indolent lymphomas and Waldenström's macroglobulinemia [abstract]. The Sixth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, Oct 6-10, 2010, Venice, Italy.
16. Gertz MA. Waldenström's macroglobulinemia: is newer really better? *Leuk Lymphoma* 2010;51:2152-2153.
17. Ruiz-Argüelles GJ, Ramírez-Cisneros FJ, Flores-Martínez J, Cernuda-Graham MC. Waldenström's macroglobulinemia is infrequent in Mexican mestizos: Experience of a Hematological diseases referral center. *Rev Invest Clín Méx* 2000;52:497-499.

Lo que el hematólogo no debe ignorar de Economía

J Alejandro Limón-Flores*

RESUMEN

Los presupuestos para la salud dependen del desempeño económico del país y de la capitalización gubernamental. La Economía mexicana ha experimentado una marcada desaceleración en las últimas tres décadas, asociada con debilitamiento del Estado que muestra subordinación de sus actividades a la vigilancia y promoción de los intereses del capital. El país exhibe marcada desigualdad en la distribución de la riqueza, característica de las sociedades poco civilizadas, gran concentración de la misma en estamentos minoritarios de la sociedad y prevalencia de la pobreza y sus consecuencias. No se ha resuelto el déficit de empleos formales por lo que un porcentaje mayoritario de la población económicamente activa subsiste en el desempleo, el subempleo y la ilegalidad. Sólo 19% de la población no es pobre ni vulnerable económicamente. Los presupuestos para el Sector Salud y para el Sector Educativo son insuficientes lo que provoca rezagos en estos sectores estratégicos para el desarrollo. No se detectan evidencias de viraje en la conducción económica del país. Las "Reformas Estructurales" (Energética, Laboral, Fiscal, Política, etc.) profundizarán el modelo económico neoliberal prevalente. Es relevante comprender las bases económicas para participar en la construcción de un sector salud de calidad y de una sociedad mejor.

Palabras clave: hematólogo, Economía.

ABSTRACT

The Health National Budget depends on economical country performance and on a capitalized government. Mexican economy has experienced clear involution in the last three decades linked to progressive State weakness that additionally exhibits a surveillance and promotion of capital interests as its priority activity. Country exhibits uneven wealth distribution characteristic of not properly civilized societies, acute richness concentration on scarce society sectors and poverty prevalence. Legal and formal employment deficit has not been solved and due it an important economically active population fraction survive on unemployment, underemployment and illegal activities. Only 19% of mexican people are not vulnerable or pauper. Health and education budgets are not robust enough causing lag of these strategic sectors. There are not change evidences on country economy conduction. "Structural Reforms" (Energy, Labor, Political, Tax, etc.) will secure harmful economic neoliberal model prevalence. Understanding basic economy is relevant in order to participate on high quality Health System construction and a better society.

Key words: Haematologist, Economy.

*"No saber lo que ha sucedido antes...
es como ser incesantemente niños"*

Marco Tulio Cicerón 106-43 aC

* Jefe del Departamento Clínico de Hematología. Profesor Titular de la Residencia Médica de Posgrado en Hematología. Hospital de Especialidades Manuel Ávila Camacho, IMSS Puebla, México.

Correspondencia: Dr. J Alejandro Limón Flores. Correo electrónico: joalelifo@yahoo.com
Recibido: septiembre 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Limón-Flores JA. Lo que el hematólogo no debe ignorar de Economía. Rev Hematol Mex 2012;13(4):207-216.

www.nietoeditores.com.mx

El término *Economía* proviene de las palabras griegas *oikos* (hogar) y *nomos* (administración), por lo que etimológicamente significa "administración del hogar". El denominativo *Oikonomikos* de la obra de Jenofonte (430-355 aC) se considera la primera referencia sobre la que se desarrolla ulteriormente la terminología de esta disciplina que deviene finalmente en ciencia.

El concepto *Economía* tiene una connotación amplia en la actualidad. Estudia en una sociedad determinada la producción, distribución, intercambio y consumo de los

bienes materiales y servicios (riqueza) que la misma crea, respondiendo a las preguntas “¿cómo se produce, porqué se produce, para qué se produce?” Se puede asumir que la Economía analiza cómo nace y se administra la riqueza que genera una nación.

En términos elementales, la generación de riqueza se mide a través de un indicador denominado Producto Interno Bruto (PIB) que no es otra cosa que el valor de los bienes y servicios que un país produce en un año. Así, el desempeño del PIB refleja directamente el crecimiento o decrecimiento de la generación de riqueza; la evolución o involución de la Economía.

Se estima que un país progresa cuando su Economía (su PIB) crece más que el crecimiento de su población y no lo hace cuando ocurre lo contrario.

Los recursos materiales y humanos disponibles para la atención a la salud dependen directamente de la generación y distribución de la riqueza que el país produce. El hematólogo debería tener conceptos básicos de Economía para entender cabalmente las condicionantes que determinan los éxitos y fracasos, las fortalezas y debilidades del ejercicio de nuestra especialidad y con ello planear, ejecutar, evaluar y prospectivamente gestionar los elementos que permitan el progreso de la Hematología nacional.

Evolución de la Economía y de la población 1900-2011

En la primera década del siglo XX, bajo el porfirismo, la economía mexicana creció en promedio anual 3.36%. La población creció en ese lapso al 1% promedio anual, llegando en 1910 a 15 millones 160 mil 369 habitantes. Durante las dos décadas siguientes que contemplan la Guerra Civil y la posguerra, la economía creció al 0.2% en promedio anual como consecuencia de la conflagración armada; la población, a su vez, mostró en 1920 un decremento (14,334,780) llegando en 1930 a 16 millones 552 mil 722 habitantes.

En resumen, durante los años 1900-1930 la economía creció, en promedio anual, 1.11% y la población 0.6%. Es notable que, pese al bajo crecimiento de la riqueza, ésta creció casi al doble (1.85) de lo que lo hizo la población.

A partir de la década de 1930 se consolida en la dirección del país el Partido emanado de los caudillos de la Guerra Civil, primero llamado Partido Nacional Revolucionario (PNR), luego Partido de la Revolución Mexicana (PRM) y, posteriormente Partido Revolucionario Institucional (PRI), que establece en la economía la

doctrina del nacionalismo revolucionario, mejor conocida como populismo. La economía inicia un crecimiento acelerado: 3.36% promedio anual de 1930 a 1940, 5.98% en los cuarentas, 6.14% de 1950 a 1960, 6.48% en el decenio de 1960 y 6.71% de 1970 a 1980.¹ México experimenta en esas cinco décadas la explosión demográfica con crecimiento promedio anual de la población de 1.8, 3.1, 3.5, 3.8 y 3.8%, respectivamente. Durante este interesante periodo histórico de nuestra nación la economía crece, en promedio, 5.73% anual y la población en promedio 3.2% anual, llegando en 1980 a 66 millones 846 mil 833 habitantes. Nuevamente destaca el crecimiento de la economía casi al doble (1.79) de lo que lo hace la población. México transita en estos 50 años de rural a urbano y de agropecuario a industrializado.

Cinco décadas “Nacionalismo revolucionario”(populismo) 1930-1980

Promedio crecimiento del PIB 5.73% anual
 Promedio crecimiento de la población 3.2% anual

PIB	Década	Población
3.36%	1930-1940	19,652,552 (1.8% anual)
5.98%	1940-1950	25,791,017 (3.1% anual)
6.14%	1950-1960	34,923,129 (3.5% anual)
6.48%	1960-1970	48,225,238 (3.8% anual)
6.71%	1970-1980	66,846,833 (3.8% anual)

Desde el inicio de la década de 1980 la conducción del país experimenta un viraje radical. Se abandona el nacionalismo revolucionario y se adopta el neoliberalismo como doctrina económica. Entre 1980 y 1990 la economía sufre una importante desaceleración y crece a un ritmo de 1.9% anual promedio; de 1990 al año 2000 ocurre un discreto repunte con un crecimiento del PIB anual promedio de 3.5% y, finalmente, en la primera década del siglo XXI la economía nuevamente se desacelera creciendo al 1.9% anual. La población, a su vez, experimenta un crecimiento lento gracias a las políticas públicas de planificación familiar que muestran un promedio de incremento anual de 1.83% en estas tres décadas. Así, entre 1980 y 2010 la economía crece a un ritmo de 2.43% promedio anual, menos de la mitad de 5.73% de las cinco décadas previas,

apenas por arriba (1.32) del crecimiento de la población que en el censo oficial de este último año arrojó la cifra de 112,336,538 mexicanos.²

Enfocando el desempeño de las últimas cuatro administraciones federales bajo el neoliberalismo, se aprecia un descenso sostenido de la economía medida a través del PIB cuyo crecimiento promedio anual fue, durante la administración del Presidente Carlos Salinas 3.9%, durante la del Presidente Ernesto Zedillo 3.5%, en la del Presidente Vicente Fox 2.3% y en la del Presidente Felipe Calderón 1.5% (2007-2011) aunque se estima que cerrará en 1.9% computando los datos de 2012.

En conclusión, en las últimas tres décadas México ha mostrado un desempeño económico muy inferior al experimentado durante las décadas 1930-1980. Considerando el crecimiento de la población, su desempeño se aloja aún por debajo del observado en las caóticas décadas vinculadas con las guerras de revolución, 1900-1930.

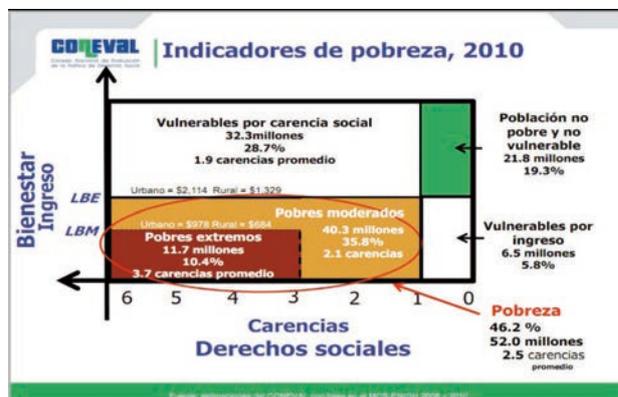
Distribución del PIB en la sociedad mexicana

El valor de los bienes y servicios que produce México en un año, su PIB, lo colocan como la economía número 14 del mundo a paridad de mercado, y como la número 11 considerando la paridad del poder adquisitivo en el año 2011.³ Dicho de otra manera, la actividad económica de nuestro país lo coloca entre las 15 economías más poderosas del mundo, considerando una comunidad de alrededor de 200 naciones que pueblan el orbe. El año 2011 nuestro PIB tuvo un valor de 14,352,867 millones de pesos, equivalentes a 1 billón 185 mil millones de dólares. Una montaña de dinero.

Las economías más fuertes del mundo
PIB (miles de millones de dólares)

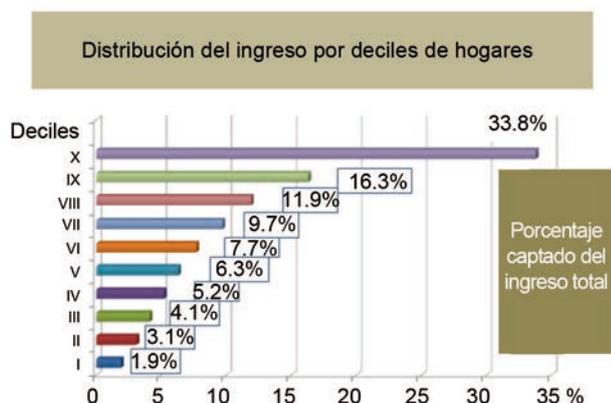
Pais	2011	2010	2009
1º Estados Unidos	15,065	14,527	13,939
2º China	6,988	6,878	4,991
3º Japón	5,855	5,459	5,033
4º Alemania	3,629	3,286	3,307
5º Francia	2,808	2,563	2,632
6º Reino Unido	2,518	2,250	2,182
7º Brasil	2,481	2,090	1,601
8º Italia	2,246	2,055	2,117
9º India	1,843	1,632	1,265
10º Canada	1,759	1,577	1,338
11º Rusia	1,885	1,480	1,222
12º España	1,536	1,410	1,468
13º Australia	1,507	1,237	1,989
14º México	1,185	1,034	1,879
15º Corea del sur	1,164	1,014	1,834

Paradójicamente, nuestro país aloja 52 millones de habitantes bajo la línea de pobreza definida según los términos del organismo gubernamental que la evalúa, el Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL) y muestra los indicadores sociales típicos de país subdesarrollado y una profunda dependencia tecnológica del exterior, lo que nos desplaza fuera de los 60 países más eficientes del mundo. Sólo 19.3% de los mexicanos no son pobres ni vulnerables.⁴



Para el análisis de la distribución de la riqueza, en México la sociedad se divide en deciles poblacionales, cada uno catalogado según su ingreso y constituido por 10% de hogares del país. El decil I (de menores ingresos) capta 1.9% de la riqueza disponible, el II el 3.1%, el III el 4.1%, el IV el 5.2%, el V el 6.3%, el VI el 7.7%, el VII el 9.7%, el VIII el 11.9%, el IX el 16.3% y el X el 33.8%.⁵ Del análisis de estas cifras se desprende que la mitad de la población de menores ingresos (deciles I a V) capta apenas 20.6% de la riqueza nacional; es decir, recibe la quinta parte del rendimiento de la economía; en contraste los deciles más favorecidos (VIII, IX y X) captan 62% de la riqueza, casi dos terceras partes del rendimiento de la economía. La sociedad mexicana exhibe una marcadamente inequitativa distribución del PIB lo que condiciona contrastes flagrantes entre riqueza y pobreza que caracterizan a los países poco civilizados y poco desarrollados. No es factible el progreso si la mitad de los mexicanos apenas recibe 20% de la riqueza nacional.

Los analistas de la economía han desarrollado un indicador de desigualdad cuya evolución va de la mano con el desarrollo de un país: el índice de inequidad. Se obtiene dividiendo los ingresos del decil de mayor captación entre los del menor (decil X dividido entre el decil I). Mientras



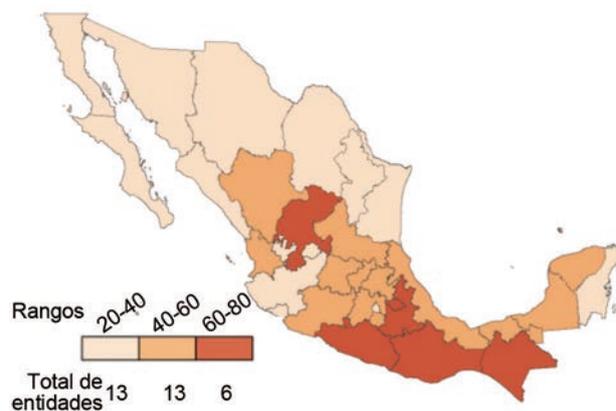
menor sea este índice, la sociedad muestra mayor equidad, equilibrio, desarrollo y productividad. En México, este índice es de 17.7. Como comparación, Suecia, Noruega, Finlandia y Cuba muestran índices de 4, Japón de 5, la comunidad europea de 7 y Estados Unidos de 10. Este índice discurre paralelo al llamado mercado interno, es decir, la capacidad de compra de bienes y servicios que posee la población de un país, considerado el motor de su economía. Si el índice es alto, como en México, el grueso de la población tiene escaso poder de compra, un débil mercado interno, y la economía no progresa; por el contrario, un índice bajo implica que el grueso de la población capta un alto porcentaje del PIB, exhibe poder de compra, activa al mercado interno y la economía progresa.

La segunda forma de evaluar la distribución de la riqueza en la sociedad mexicana es el porcentaje de ésta que es captado por el factor trabajo (empleados, trabajadores) en relación con el que lo es por el factor capital (empleadores, empresas). Como punto inicial de comparación, la economía de Estados Unidos genera un PIB cuyo 61% es captado por el factor trabajo y 39% restante por el factor capital. En México ocurre exactamente lo contrario: 68% es captado por el factor capital y 32% por el factor trabajo. En los países avanzados las remuneraciones al trabajo representan entre 60 y 70% del ingreso nacional, lo que implícitamente genera un mercado interno poderoso; en México, tales remuneraciones lograron llegar a un máximo de 43.5% en 1976, para descender progresivamente hasta la cifra registrada actualmente, alrededor de 30%.

La disfuncional distribución del ingreso nacional es una de las razones por las que México ha experimentado un deterioro marcado del rendimiento de su economía. El alto índice de inequidad prohija una alta proporción de la

población con ingresos bajos, un alto nivel de pobreza, un mercado interno contraído y una tendencia a la paralización económica.

Las cifras del CONEVAL no son, por lo anterior, una sorpresa. De las 32 entidades federativas que componen nuestro país 13 muestran 20 a 40% de población en pobreza, 13 más exhiben 40 a 60% y seis entidades: Chiapas, Oaxaca, Guerrero, Tlaxcala, Zacatecas y Puebla alojan 60 a 80% de su población en pobreza.⁶



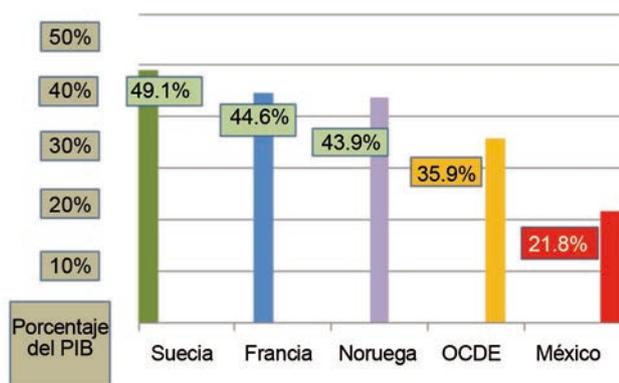
Función del Estado

La función primordial del Estado no es la generación de los bienes y servicios, la generación de la riqueza, misma que en lo fundamental descansa en la actividad de los factores vitales de la economía, capital y trabajo, en manos de la sociedad. El Estado es el promotor de los equilibrios y sincronías entre estos factores de la economía; es el eje arbitral que regula los mecanismos que permiten el beneficio generalizado procedente de la producción de riqueza. Su finalidad, entonces, es constituirse en garante de la justicia social a través del imperio de la ley (en el supuesto de que la ley represente a la justicia), pivote del desarrollo económico-social y promotor de la distribución racional y equitativa, que no igual, de la riqueza.

Para funcionar, el Estado debe captar una parte de la riqueza nacional que le permita garantizar los servicios y actividades que de él dependen y le dan razón de ser: acceso a la educación, salud, vivienda, seguridad pública, empleo, pensiones, agua potable, etc. Tanto mayor sea la captación de riqueza por el Estado, llamada técnicamente *captación fiscal*, más fuerte y solvente se comporta garantizando el *estado de Derecho y Bienestar* de la sociedad. No es raro que los países más avanzados del mundo tengan

gobiernos que captan un porcentaje significativo del PIB. El gobierno de Suecia, uno de los países más avanzados del mundo, capta 49% del PIB, el de Francia 44%, el de Noruega 43%; el promedio de captación del PIB de los gobiernos de los países miembros de la Organización para el Comercio y Desarrollo Económico (OCDE) a la que nuestro país pertenece es de 35.9%. El gobierno de México capta 21.8% del PIB en cifras actualizadas a 2012⁷ y no ha sufrido modificaciones relevantes en los últimos años. Dicho en otros términos, de cada peso que el país produce, el gobierno capta 21.8 centavos, lo que lo convierte en débil y precario, siendo el más pobre de todos los de los países de la OCDE.⁸ Esta situación, sin embargo, no es azarosa ni inevitable sino planeada y legal, plasmada en los cuerpos normativos que nos rigen emitidos por los poderes ejecutivo y legislativo de nuestra nación.

Captación Fiscal Comparativo OCDE



Si se cuestiona la razón de la baja captación fiscal del Estado mexicano la respuesta es contundente: mantener intocable la riqueza de los estamentos sociales que la mantienen acumulada (el decil X, sobre todo). El Estado se ha alejado paulatinamente de sus compromisos con la sociedad en su conjunto para convertirse, a través de la captación fiscal, en garante del estado de desigualdad y desequilibrio que caracteriza a nuestro país; funciona en los hechos como una barra de abogados al servicio del factor capital, de empresas y empleadores (dueños de los medios de producción). Cualquier intento de crear un Estado fuerte con capacidad resolutoria de sus compromisos ante la sociedad transita obligadamente por incrementar la captación fiscal, por transferir un mayor porcentaje del

PIB a sus manos. Si se considera que los cinco deciles más precarios de nuestra sociedad (I a V) se encuentran ya sumergidos en niveles de pobreza, no existe otra alternativa para fortalecer al Estado que afectar el capital de los deciles más altos, sobre todo el X; es allí donde cada gobierno se detiene para no colisionar con los objetivos que paradigmáticamente defienden. La resultante es idéntica en cada administración federal: no cambios en la captación fiscal que puedan afectar a los deciles más altos de concentración del PIB, a cuyos intereses responde de origen.

El empleo

Según el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) de un total de 113 millones 735 mil habitantes estimados en 2011, la población económicamente activa (PEA), en edad y condición de trabajar, constituye 48% lo que equivale a 55 millones, 375 mil mexicanos. Es bien conocida la cifra de trabajadores que poseen un empleo formal, que pagan impuestos y tienen prestaciones de ley. Corresponden, al cierre del 2011, a 15 563 494 afiliados al IMSS, 2 699 000 al ISSSTE, 206 013 a SEDENA, 150 561 a PEMEX, 53 617 a SEMAR y alrededor de 300 000 afiliados a organismos de Estados y Municipios lo que arroja un total de 18 972 685.⁹

Trabajadores con empleo y prestaciones 2011

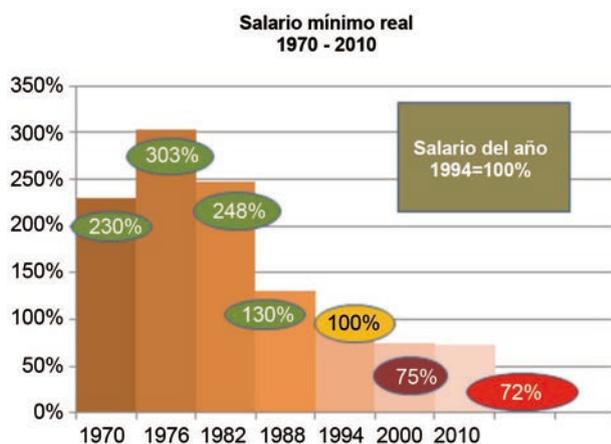
Dependencia	Trabajadores
Estados y Municipios	300,000
SEDENA	206,013
SEMAR	53,617
PEMEX	150,561
ISSSTE	2,699,000
IMSS	15,563,494
Total	18,972,685

Resulta claro que menos de la mitad de la PEA posee un empleo formal y que más de 30 millones de mexicanos pertenecientes a la misma se encuentran en el subempleo, el desempleo, los negocios ilícitos o la supervivencia. De aplicarse criterios estrictos para evaluar las tasas de desempleo, la inaccesibilidad al empleo formal, México

tendría índices cercanos a 60% y no la tasa oficial que no llega a 6% de desempleados.

Entre diciembre de 2001 y diciembre de 2011 el número de empleos formales asentados en el IMSS, la institución que registra a casi el 90% de este tipo de puestos laborales, aumentó en 3 millones 179 mil, esto es, se crearon 318 mil plazas formales anuales en promedio. Sin embargo, cada año en nuestro país nacen alrededor de un millón y medio de nuevos mexicanos y se incorporan al mercado laboral una cantidad similar de jóvenes. En la última década la economía mexicana ha generado menos de la cuarta parte de plazas formales de empleo que el país necesita, por lo que no existe forma de catalogarla como una economía eficiente y sana.

Cuando se analiza la capacidad de compra del salario en México se aprecia que su poder adquisitivo corresponde en 2010 al 72% del que tenía en el año 1994 y éste, a su vez, es 148% menor al de 1982, y aún 203% menor al de 1976, lo que implica que el incremento de precios al consumidor, la inflación, ha devastado sostenidamente al salario agudizando aún más las carencias de las familias de los deciles más bajos.¹⁰



La situación descrita antes se ve agravada por la calidad de la retribución a la actividad laboral: 4% de los mexicanos que perciben de cualquier forma un ingreso, obtienen más de 10 salarios mínimos (más de 18 500 pesos mensuales), 10% ganan entre 5 y 10 salarios mínimos (9300 a 18500 pesos) y 86% ganan menos de cinco salarios mínimos, de los que dos terceras partes ganan menos de tres salarios mínimos (menos de 5600 pesos mensuales). En el año 2012 el salario mínimo en zonas geográficas

“A” es de 62.33 pesos diarios, en zonas “B” de 60.57 y en “C” 59.08. Este panorama define nítidamente el escenario nacional en el que la mayoría de ciudadanos percibe un ingreso escaso. Es plenamente evidente que la política nacional de salarios, en realidad de contención salarial, establecida por el Estado y los organismos empresariales, tiene como finalidad mantener intocable el margen de utilidad del capital, acumulado como se ha descrito antes en el decil más favorecido.

La base del equilibrio y bienestar social radica en el acceso al empleo. La involución de nuestra economía en las últimas décadas ha dejado de producir los empleos que la sociedad requiere y esta situación contribuye directamente al subdesarrollo, la pobreza, la inseguridad y al riesgo de fracturas en la convivencia social, el Estado de Derecho, la vida institucional y los recursos disponibles para la atención médica.

El neoliberalismo

Durante las décadas 1930 a 1980 el modelo económico que prevaleció en México fué consecuente con la ideología del Nacionalismo Revolucionario Populista del partido gobernante (PRI) y consistió en el llamado capitalismo dependiente de participación mixta mejor conocido como proteccionismo, mediante el cuál, en primer lugar, el Estado participaba activamente en la generación de riqueza mediante la posesión de múltiples empresas y organismos paraestatales y, en segundo lugar, se protegía a la producción y consumo de bienes y servicios nacionales contra la importación de los mismos provenientes del extranjero a través de aplicarles impuestos elevados o definitivamente impidiendo su adquisición. Las consecuencias del proteccionismo fueron el fortalecimiento del Estado y el crecimiento de la industria y el comercio nacionales que se tradujeron en promedios de incremento anual del PIB que resultaron los más altos registrados en el siglo XX, aunque al país no ingresaron con facilidad la gama de productos y servicios que producía la economía mundial.

En la Universidad de Chicago el Premio Nobel de Economía Milton Friedman encabezó, con sus colegas economistas, una corriente intelectual que arremetió contra el Proteccionismo y lo condenó. La razón esgrimida fue que constituía un obstáculo al libre comercio mundial del cuál las economías más ricas del mundo dependían para encontrar mercados a sus mercancías, bienes y servicios pero también a sus excedentes de dinero, de capital. A esta

corriente económica se le llamó Liberalismo Comercial o Neoliberalismo y fue diseñada específicamente para facilitar negocios a gran escala para Estados Unidos y Europa Occidental. Sus fundamentos fueron los contrarios al Proteccionismo: reducción del poder y la influencia del Estado (“adelgazamiento” del Estado), venta (privatización) de las empresas de control estatal, apertura comercial de las fronteras, abatimiento de los impuestos a la importación de bienes y servicios, desregulación de la actividad comercial y financiera (no control de la misma por parte del Estado) competencia abierta por los mercados entre las empresas de los diferentes países, compromisos de importación-exportación entre países libres de impuestos, aranceles, regulación gubernamental u obstáculos (tratados de libre comercio).

El neoliberalismo genera grandes ventajas a las empresas tecnológizadas y altamente productivas alojadas en los países desarrollados como consecuencia de haber generado la revolución industrial y haber obtenido durante siglos grandes beneficios de sus respectivas colonias, y severas desventajas a las localizadas en los países subdesarrollados, por regla general poco tecnológizadas y no altamente productivas.

A partir de 1982, durante el sexenio del presidente Miguel de la Madrid, el Estado abandona paulatinamente el Proteccionismo a instancias de las cúpulas de empresarios privados en nuestro país y de las mismas de los países de primer mundo, representadas por el Banco Mundial (BM) y el Fondo Monetario Internacional (FMI) y adopta de lleno el Neoliberalismo ofreciendo a la sociedad mexicana el beneficio teórico de la modernidad y el libre mercado. Las consecuencias no tardaron en aparecer: el Estado subastó sus empresas de control directo e indirecto, el mercado nacional se inundó de mercancías, bienes y servicios extranjeros, muchos de ellos más baratos o de mejor calidad que los nacionales, se desreguló la actividad económica, creció el poder y la influencia de las cúpulas empresariales locales y extranjeras, aparecieron multimillonarios inusitados en la historia de nuestro país, quebró masivamente el conjunto de empresas nacionales pequeñas y medianas al no poder sostener competitividad con sus similares extranjeras con tecnología patentada y de vanguardia, la producción agropecuaria se derrumbó al importarse masivamente granos y productos de origen animal por lo que el país pasó de ser autosuficiente a dependiente de la importación de alimentos, se desarrollaron grandes

monopolios (telecomunicaciones, telefonía, minería, construcción, etc.), se concesionaron actividades económicas de control exclusivo estatal a multinacionales foráneas, la Banca Nacional fue vendida a los bancos extranjeros quedando la capacidad de financiamiento de la economía fuera del control nacional.

Al reducirse la capacidad económica del Estado y quebrar múltiples empresas pequeñas y medianas se agravó el desempleo, creció el subempleo y la informalidad, el mercado interno se contrajo por la falta de poder adquisitivo de la población, la economía involucionó y decreció con las consecuencias analizadas en los capítulos descritos antes.

La macroeconomía

Un conjunto de indicadores del funcionamiento de la economía global en el país evalúan continuamente su desempeño. Son conocidos como indicadores macroeconómicos o de la Macroeconomía. En las economías modernas obtener puntajes favorables en estos indicadores se ha convertido en la piedra filosofal. No obstante adolecen de dos graves inconsistencias: la primera es que no reflejan el grado de desarrollo ni de bienestar de la sociedad y la segunda es que están diseñados para calificar el quehacer económico en función de mantener las condiciones adecuadas de seguridad y rentabilidad para la inversión de los capitales y dar garantías a los grupos financieros, dicho de diferente forma, son parámetros que los organismos representantes de la banca y los inversionistas, el BM, FMI, el Banco Central Europeo, la Reserva Federal, como los más representativos, vigilan e incluso imponen como acreedores, a las economías locales.

Inflación. Evalúa el crecimiento de los precios de los bienes y servicios en un año. En 2011 se fijó en 3.82%. Mantenerla baja es un punto favorable para una economía. En México se ha logrado este objetivo exigido por los inversionistas y grupos financieros pero a un precio muy alto: abatir el poder adquisitivo de la población, minimizar el mercado interno, adelgazar al Estado y sacrificar el crecimiento del PIB.

Déficit fiscal. Se entiende como la diferencia entre lo que gana un gobierno y lo que gasta, entre sus ingresos y sus egresos monetarios. Para 2012 se estima en -2.4% del PIB. Nuestro gobierno tradicionalmente gasta más de lo que gana y subsana esta situación mediante préstamos y endeudamiento. Este indicador se ha mantenido estable pero nuevamente a un precio muy alto: baja captación fis-

cal gubernamental, baja inversión estatal, endeudamiento continuo y bajo gasto productivo federal.

Deuda pública. Es el dinero que el gobierno debe a los acreedores nacionales y extranjeros. Se divide por ello en interna y externa. Al término de 2011, la deuda neta documentada del gobierno federal ascendió a 5 billones 400 mil millones de pesos (36.5% del PIB) de la que 71% es interna y 29% es externa, esta última equivalente a 115 mil millones de dólares.

Balanza comercial. Es la resultante del valor de las exportaciones al cuál se le resta el de las importaciones. Pese a que nuestro país mantiene un flujo comercial elevado, más de 800 mil millones de dólares en el último año, tradicionalmente sufre déficit en esta balanza, es decir, compra más al extranjero de lo que vende por lo que el mercado externo no ha sido de beneficio para nuestra economía. En 2011 los ingresos por la exportación de bienes y servicios ascendieron a 398 mil millones de dólares, y los egresos por importaciones a 406 mil millones de dólares, lo que por diferencia nos da un déficit de -8 mil millones. Lo grave es que en la última década este déficit acumuló -72,134 millones de dólares, una auténtica derrota comercial de nuestra economía y una clara evidencia del perjuicio para el país del libre comercio mundial y de los tratados de libre comercio que ha signado.

Paridad cambiaria. Se refiere a la capacidad de nuestra moneda de adquirir divisas, entendiéndose moneda de aceptación comercial mundial. Durante la última década el peso mexicano sufrió una severa devaluación de 51% frente al dólar norteamericano, de 62% frente a la libra británica, de 120% frente al euro y de 157% frente al yen. Esto refleja la baja eficiencia de nuestra economía frente a las de los países emisores de divisas.

Inversión extranjera. Se conoce como *cuenta de capital* al balance obtenido de cuantificar el ingreso de capitales extranjeros en relación con su egreso del país. En la última década llegaron a México 374 mil millones de dólares, de los que 67 mil millones fueron préstamos (endeudamiento), y salieron al exterior 131 mil millones lo que arroja un balance a favor del ingreso de capital de alrededor de 243 mil millones. Esta inyección de capital al país debería ser fructífera; resulta en cambio nociva debido a que una proporción significativa de estos capitales no se invierten en la creación de empresas y empleo sino en documentos financieros y en bolsa de valores, la denominada *inversión extranjera en cartera* (IEC), especulando con las tasas de

rendimiento de estos documentos. Estos capitales son conocidos como “golondrinos” por entrar y salir de diversos países buscando obtener el mayor rendimiento cambiario. Al cierre de 2010 la cifra acumulada de IEC llegó a 303 mil millones de dólares, casi el triple de las reservas en esta divisa que posee el Banco de México. Es evidente el riesgo que corre la economía si estos capitales de naturaleza volátil salen del país bruscamente, para presionar al gobierno o por simple conveniencia. La gran crisis de 1994 en parte ocurrió por las obligaciones de pago que adquirió el gobierno mexicano con la IEC que obligó a solicitar préstamos urgentes al gobierno norteamericano del Presidente Clinton; nuestra moneda terminó sufriendo una devaluación masiva. Hasta hace poco tiempo la forma de doblegar y hacer sumiso a un país por parte de los acreedores extranjeros era la deuda externa directa; modernamente lo es la IEC con sus amagos continuos de retiro de capital.

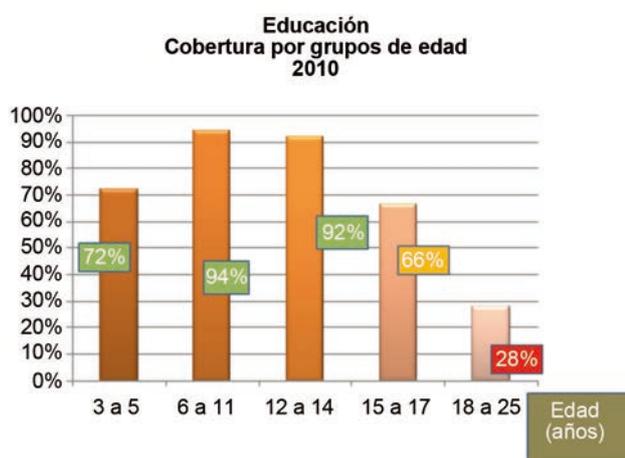
Aunque algunos indicadores macroeconómicos lucen favorables, en realidad no muestran el deterioro del desempeño económico nacional medido a través de la microeconomía, es decir, la capacidad del bolsillo y opciones de desarrollo del mexicano promedio.

Presupuesto para la Educación en 2012

En el año 2012 el presupuesto gubernamental para la Educación en el país asciende a 251 mil 764 millones de pesos,¹¹ 1.75% del PIB y alrededor de 7% del presupuesto global del gobierno federal. Esta precaria asignación de recursos financieros al sector educativo, repetida a través de las últimas décadas, ha provocado que se desarrollen severos rezagos tanto en la calidad de la educación como en el acceso a la misma. Si se considera esto último, sólo 66% de jóvenes entre los 15 y 17 años tienen oportunidad de matricularse en alguna institución educativa, y en la edad universitaria, entre 18 y 25 años, solamente 28% logran un lugar en la educación superior; dicho en otros términos, 72% de los mexicanos en edad universitaria no tiene acceso a ninguna institución de educación superior. Como punto de comparación, en Corea del Sur el 90% de estos jóvenes tienen acceso a la educación superior, en Alemania el 83%, en Argentina el 70% y en Chile el 60%, países que tienen clara la necesidad de inversión en este rubro vital.

Nuestro país, repleto de jóvenes, deja pasar la oportunidad de crear los profesionales e investigadores que

podrían impulsar a la nación en los próximos años; dilapida el bono poblacional que no todos los países poseen. Peor aún, nuestros jóvenes pasan a engrosar las filas del desempleo, el subempleo y las actividades ilícitas ahondando las condiciones de inseguridad que prevalecen. Resulta prioritaria una enérgica inversión en educación, el sector estratégico más importante de una nación. De no realizarse, el fracaso social está garantizado.



Presupuesto para la salud en 2012

En 2012 el presupuesto total federal para el Sector Salud asciende a 649 mil millones de pesos,¹² alrededor de 4.5% del PIB. En países desarrollados los presupuestos para la salud oscilan entre 7 y 15% del PIB.

Al IMSS se le asignaron este año 394,000 millones de pesos de los cuáles 196 mil millones serán empleados en el pago de jubilaciones y pensiones.¹³ Si dividimos este cuerpo financiero entre el número de derechohabientes de la institución, cada uno tendrá disponible en promedio menos de 8 mil pesos. Al ISSSTE se le asignó en 2012 un presupuesto de 141 mil millones de pesos de los que 82 mil millones se destinan a jubilaciones y pensiones.¹⁴ Cada derechohabiente tendrá disponible en promedio menos de 10 mil pesos. A la Secretaría de Salud se le asignó un presupuesto total de 114 mil millones de pesos de los que 64 mil millones corresponden al Seguro Popular. Si se considera la aspiración de cobertura universal de salud para todos los mexicanos, la Secretaría de Salud deberá atender a 50 millones de habitantes lo que arroja un presupuesto para cada uno menor a 2500 pesos.

Los rezagos en salud que nuestro país sufre, en las vertientes preventiva y curativa, no serán subsanados si

el sector en su conjunto no logra una mayor participación del PIB; 4.5% del mismo es insuficiente, lo que en nuestra especialidad se traduce en escaso acceso a Programas de trasplante hematopoyético, laboratorio especializado, fármacos modernos de patente, presupuestos para investigación y en ocasiones escaso acceso a la simple atención hematológica.



CONCLUSIONES

México ha experimentado una marcada desaceleración económica en las últimas tres décadas como consecuencia del neoliberalismo, asociada a un debilitamiento intencional del Estado que muestra soslayo progresivo de sus obligaciones ante la sociedad y subordinación de sus actividades a la vigilancia y promoción de los intereses de las cúpulas financieras y empresariales. El país exhibe marcada desigualdad en la distribución de la riqueza, característica de las sociedades poco civilizadas, severa concentración de la misma en estamentos minoritarios de la sociedad y prevalencia de la pobreza y sus consecuencias, entre ellas el crecimiento desmesurado de la delincuencia y la inseguridad. Durante las últimas administraciones no se ha resuelto el déficit de empleos formales por lo que un porcentaje mayoritario de la población económicamente activa subsiste en la informalidad, el desempleo, el subempleo y la ilegalidad. Los Presupuestos para el Sector Salud y para el Sector Educativo son precarios lo que genera severos rezagos en estos sectores estratégicos para el desarrollo.

No se detecta ninguna evidencia de viraje en la conducción económica del país. El cambio de administración

en 2012 garantiza continuar y profundizar el modelo económico neoliberal a través de las llamadas *Reformas Estructurales* (Energética, Laboral, Fiscal, Política, etc.).

Resulta indispensable el conocimiento cabal de la realidad económica del país para participar en la construcción de una sociedad mejor, especialmente por sus vanguardias altamente educadas, a las que por nuestra escolaridad, muy superior al promedio nacional, pertenecemos los hematólogos.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Hacienda y Crédito Público . Producto Interno Bruto 1900-2011. Censos de Población y Vivienda 1910-2010. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática www.inegi.org.mx, www.shcp.gob.mx.
2. Censo de Población y Vivienda 2010. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática www.inegi.org.mx
3. Unidad Técnica de Economía SA de CV (UNITÉ) con datos del Fondo Monetario Internacional / WEO septiembre de 2011. <http://vectoreconomico.com.mx/>
4. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social . Medición de la Pobreza. Gráfica Indicadores de Pobreza 2010.. www.coneval.gob.mx
5. Encuesta Nacional de Ingresos y Gasto de los Hogares (ENIGH) 2010. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática www.inegi.org.mx
6. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Pobreza por Entidades Federativas . Gráfica . Medición de la Pobreza www.coneval.gob.mx
7. Presupuesto de Ingresos y Egresos de la Federación 2012. Secretaría de Hacienda y Crédito Público www.shcp.gob.mx
8. Unidad Técnica de Economía SA de CV con datos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE). Revenue Global Statistics Dec. 2011. <http://vectoreconomico.com.mx/>
9. Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo (ENOE). Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Instituto Mexicano del Seguro Social www.inegi.org.mx, www.imss.gob.mx
10. Unidad Técnica de Economía con datos de la Comisión Nacional de Salarios Mínimos y del Banco de México. <http://vectoreconomico.com.mx/>
11. Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Presupuesto de Egresos de la Federación 2012. Ramos Administrativos. Ramo 11. Educación Pública. www.shcp.gob.mx
12. Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Presupuesto de Egresos de la Federación 2012. Ramos Administrativos. Ramo 12. Salud www.shcp.gob.mx
13. Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Presupuesto de Egresos de la Federación 2012. Entidades no Coordinadas de Control Directo. IMSS www.shcp.gob.mx
14. Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Presupuesto de Egresos de la Federación 2012. Entidades no Coordinadas de Control Directo. ISSSTE www.shcp.gob.mx

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, adscripciones, 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 uno hasta cuatro asteriscos (*, **, ***, ****); si son más autores utilice números en superíndice.
4. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración enseguida de las referencias bibliográficas.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo del texto.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
8. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resulta dos y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. Abstract. Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. Texto. Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) Introducción. Expresé 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 resume 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;57:226-9.
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;pp:120-9.
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 with one to four asterisks (*, **, ***, ****); if there are more authors use 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; 57:226-9.
In the case of books or monographs, reference will be:
Hernández RF. *Anatomy manual*. 2nd edition. Mexico: Méndez Cervantes, 1991:120-9.
In the case of a book chapter, indicate the author(s) in the chapter, the name of the chapter, city of the publishing house, the book's editor, year and pages.
12. Transfer-of-copyright. Along with the manuscript, deliver a letter signed by all the authors, with the following paragraph: "The undersigned author(s) transfer all copyrights to the journal, which will be the holder of all submitted material for publication". This transfer will be valid only in the case that the journal publishes the paper. No material can be reproduced without the journal's authorization.
 13. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

Hematología reserves the right to make changes or include modifications in the study in order of better understanding of such, without modifying its content. Articles and all mailing relating with this publication should be addressed to the following e-mail: gruiz1@clinicaruiz.com