



EDITORIAL

- 89 **Efecto de injerto contra tumor**
María Dolores Caballero-Barrigón, Lucía López-Corral, Mónica Cabrero-Calvo

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 95 **Detección de clonas de hemoglobinuria paroxística nocturna por citofluorometría de cuatro colores en un laboratorio de hematología del Noreste de México**
Adrián A Ceballos-López, Roxana Saldaña-Vázquez, Myrna P Pequeño-Luévano, María del R Salazar-Riojas, Nereida Méndez-Ramírez, Marta A Reyes-López y David Gómez-Almaguer
- 99 **Informe del Congreso Mundial de Hematología AMEH/ISH 2012**
Josefa Piedras-Ross, Carlos Martínez-Murillo, Mayra Oviedo-Pell, Guillermo J. Ruiz-Argüelles
- 102 **Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda (2011)**
Álvaro Cabrera-García, Carolina Balderas-Delgado, Humberto Castellanos-Sinco, Irma Olarte-Carrillo, Adolfo Martínez-Tovar, María Luisa Hernández-Sánchez, Juan Collazo-Jaloma, Carlos Martínez-Murillo, Christian Omar Ramos-Peñañiel

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 108 **Efecto de autoinjerto contra tumor**
Luis F. Porrata, Svetomir N. Markovic

ARTÍCULO ESPECIAL

- 114 **Historia de la Hematología en Uruguay**
Martha Nese-Ravazzani

CASOS CLÍNICOS

- 139 **Coagulación intravascular diseminada secundaria a adenocarcinoma prostático: reporte de dos casos**
Rosario Ruiz-Domínguez, Mabel Oropeza-Borges, Roxana Blanco-Villarte

VOCES DE MÉDICOS

- 143 **Medicina basada en la evidencia: ¿De qué estamos hablando? Ensayo sobre significados y sugerencia de una nueva denominación**
Florencio de-la-Concha-Bermejillo

Revista de Hematología

Volumen 13, julio-septiembre, 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

- 89 **Efecto de injerto contra tumor**
María Dolores Caballero-Barrigón, Lucía López-Corral, Mónica Cabrero-Calvo

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 95 **Detección de clonas de hemoglobinuria paroxística nocturna por citofluorometría de cuatro colores en un laboratorio de hematología del Noreste de México**
Adrián A. Ceballos-López, Roxana Saldaña-Vázquez, Myrna P. Pequeño-Luévano, María del R. Salazar-Riojas, Nereida Méndez-Ramírez, Marta A. Reyes-López y David Gómez-Almaguer

- 99 **Informe del Congreso Mundial de Hematología AMEH/ISH 2012**
Josefa Piedras-Ross, Carlos Martínez-Murillo, Mayra Oviedo-Pell, Guillermo J. Ruiz-Argüelles

- 102 **Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda (2011)**
Álvaro Cabrera-García, Carolina Balderas-Delgado, Humberto Castellanos-Sinco, Irma Olarte-Carrillo, Adolfo Martínez-Tovar, María Luisa Hernández-Sánchez, Juan Collazo-Jaloma, Carlos Martínez-Murillo, Christian Omar Ramos-Peñafiel

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 108 **Efecto de autoinjerto contra tumor**
Luis F. Porrata, Svetomir N. Markovic

ARTÍCULO ESPECIAL

- 114 **Historia de la Hematología en Uruguay**
Martha Nese-Ravazzani

CASOS CLÍNICOS

- 139 **Coagulación intravascular diseminada secundaria a adenocarcinoma prostático: reporte de dos casos**
Rosario Ruiz-Domínguez, Mabel Oropeza-Borges, Roxana Blanco-Villarte

VOCES DE MÉDICOS

- 143 **Medicina basada en la evidencia: ¿De qué estamos hablando? Ensayo sobre significados y sugerencia de una nueva denominación**
Florencio de-la-Concha-Bermejillo

CONTENTS

EDITORIAL

- 89 **Graft-Versus-Tumor Effect**
María Dolores Caballero-Barrigón, Lucía López-Corral, Mónica Cabrero-Calvo

ORIGINAL ARTICLES

- 95 **Detection of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones by Four-Color Cytofluorometry at a Hematology Lab in Northeastern Mexico**
Adrián A. Ceballos-López, Roxana Saldaña-Vázquez, Myrna P. Pequeño-Luévano, María del R. Salazar-Riojas, Nereida Méndez-Ramírez, Marta A. Reyes-López y David Gómez-Almaguer

- 99 **Report on the World Congress of Hematology AMEH/ISH 2012**
Josefa Piedras-Ross, Carlos Martínez-Murillo, Mayra Oviedo-Pell, Guillermo J. Ruiz-Argüelles

- 102 **Main bacteria isolated from patients with acute leukemia (2011)**
Álvaro Cabrera-García, Carolina Balderas-Delgado, Humberto Castellanos-Sinco, Irma Olarte-Carrillo, Adolfo Martínez-Tovar, María Luisa Hernández-Sánchez, Juan Collazo-Jaloma, Carlos Martínez-Murillo, Christian Omar Ramos-Peñafiel

REVIEW ARTICLE

- 108 **Autograft versus tumor effect**
Luis F. Porrata, Svetomir N. Markovic

ESPECIAL ARTICLE

- 114 **History of the Hematology in Uruguay**
Martha Nese-Ravazzani

CLINICAL CASE

- 139 **Disseminated Intravascular Coagulation Secondary to Prostatic Cancer: A Report of Two Cases**
Rosario Ruiz-Domínguez, Mabel Oropeza-Borges, Roxana Blanco-Villarte

VOICES OF DOCTORS

- 143 **Evidence-Based Medicine: What Is It About? Essay on Its Meaning and Suggestion of a New Name**
Florencio de-la-Concha-Bermejillo

Efecto de injerto contra tumor

María Dolores Caballero-Barrigón,* Lucía López-Corral,* Mónica Cabrero-Calvo*

El trasplante alogénico es un procedimiento curativo en gran número de enfermedades oncohematológicas y no oncológicas.¹ En el trasplante con acondicionamiento mieloablativo el poder curativo descansa sobre las altas dosis de quimiorradioterapia, mientras que en el trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida, en la actualidad utilizado en la mitad de los pacientes tratados con trasplante alogénico, el efecto benéfico es fundamentalmente inmunológico, lo que se conoce como efecto injerto contra tumor. El efecto injerto contra tumor está unido al efecto injerto contra huésped, principal responsable de la morbilidad y mortalidad asociadas con este procedimiento terapéutico. En trasplantes alogénicos de donante de antígenos leucocitarios humanos idénticos con acondicionamiento melioablativo, el efecto injerto contra huésped crónico y el efecto injerto contra huésped agudo grado I se asocian con menor tasa de recaídas.² Sin embargo, el mayor grado de efecto injerto contra huésped agudo no disminuye el riesgo de recaída, lo que sugiere que el efecto injerto contra tumor no es un fenómeno de dosis y respuesta y que quizá el tratamiento inmunosupresor

necesario para controlar el efecto injerto contra huésped agudo elimina el efecto injerto contra tumor.³ La disparidad en antígenos leucocitarios humanos o la utilización de progenitores de donante no emparentado tampoco se asocian con menor riesgo de recaída, aunque esto puede deberse al mayor riesgo de recaída de estos pacientes o a la utilización de mayor inmunosupresión para evitar el efecto injerto contra huésped.⁴

Recientemente, los grupos de Seattle y Minnesota reportaron menor riesgo de recaída tras la infusión de dos unidades de cordón umbilical; hecho no relacionado con la disparidad de antígenos leucocitarios humanos.⁵ En trasplantes haploidéntico y no emparentado en pacientes con leucemia mieloide aguda, la alorreactividad KIR, y no la alorreactividad T, se asocian con menor incidencia de recaída.^{6,7} La mayor parte de estos análisis se han realizado en pacientes que recibieron acondicionamientos mieloablativos. Tras del acondicionamiento de intensidad reducida en leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica y linfomas, también el efecto injerto contra huésped crónico se asocia con menor riesgo de recaídas y mayor supervivencia.⁸⁻¹¹ Los principales responsables de ambos efectos son los linfocitos T. Para evitar los efectos nocivos del efecto injerto contra huésped se administran fármacos inmunosupresores que inhiben el efecto injerto contra tumor; a veces la ventana entre ambos es estrecha y desconocida. El sueño de todos los médicos dedicados al trasplante alogénico hematopoyético es evitar el efecto injerto contra huésped y mantener el efecto injerto contra tumor.

Las primeras observaciones de efecto injerto contra tumor fueron las respuestas de algunos pacientes luego de eliminar la inmunosupresión en quienes tuvieron recaída postrasplante alogénico y padecían leucemia mieloide crónica.²

* Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, IBMCC (USAL-CSIC). Salamanca, España.

Correspondencia: Dra. María Dolores Caballero Barrigón. Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL). Paseo San Vicente, 58-182. Salamanca 37007, España. Correo electrónico: cabarri@usal.es
Recibido: abril 2012. Aceptado: junio 2012.

Este artículo debe citarse como: Caballero-Barrigón MD, López-Corral L, Cabrero-Calvo M. Efecto de injerto contra tumor. Rev Hematol Mex 2012;13(3):89-93.

Biología del efecto injerto contra tumor

Si bien el efecto injerto contra tumor se atribuye, fundamentalmente, a los linfocitos T, su biología no se conoce bien. Existen múltiples interacciones entre distintos tipos celulares, anticuerpos y citocinas.¹ Además de los linfocitos T, las células *natural killer* alorreactivas y las dendríticas o presentadoras de antígenos son fundamentales. El efecto injerto contra tumor en el trasplante haploide, al menos en leucemia mieloide aguda, puede ser óptimo si las células *natural killer* del donante expresan determinados genes ligados al receptor de las inmunoglobulinas de las células *natural killer* (KIR).^{6,7}

Estos procesos implican diferentes poblaciones celulares y diferentes citocinas y aloantígenos. Los aloantígenos necesarios para el efecto injerto contra huésped pueden proveerlos las células presentadoras de antígenos del huésped, mientras que los antígenos tumorales necesarios para el efecto injerto contra tumor pueden aportarlos las células presentadoras de antígenos del huésped o del donante.¹⁰ Esta diferencia podría ayudarnos a separar ambos efectos: eliminar las células presentadoras de antígeno del huésped y mantener las del donante para eliminar el efecto injerto contra huésped y preservar el efecto injerto contra tumor.

Además de las respuestas directas e indirectas mediadas por células, en algunas circunstancias las respuestas son mediadas por anticuerpos.¹³ Se han identificado anticuerpos contra dianas tumorales en enfermedades como: leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda tras trasplante o luego de infusión de linfocitos del donante.

La inducción del efecto injerto contra tumor no sólo depende del tipo de tumor y de la expresión antigénica, sino de la compleja interacción de citocinas, múltiples células efectoras y anticuerpos. El mecanismo efector puede ser diferente, dependiendo de la intensidad del régimen de acondicionamiento, de la existencia o ausencia de depleción de linfocitos T, etcétera.

Efecto injerto contra tumor en el tratamiento de la recaída tras el trasplante alogénico. Infusión de linfocitos del donante

Cuando los pacientes recaen después de un trasplante alogénico con acondicionamiento mieloablativo o de intensidad reducida se plantea la posibilidad de provocar

efecto injerto contra tumor. En principio, su eficacia es similar, independientemente de la intensidad del acondicionamiento. Cuando la recaída es temprana, parece lógico pensar que no ha habido tiempo para el efecto injerto contra tumor y debe eliminarse la inmunosupresión y, de no haber efecto injerto contra huésped, infundir linfocitos del donante. Sin embargo, cuando la recaída es más tardía, debe asumirse que el efecto injerto contra tumor ha fracasado, sobre todo si el enfermo tiene efecto injerto contra huésped. En estas circunstancias ha de plantearse la aplicación de terapias alternativas. En particular, si el acondicionamiento ha sido de intensidad reducida, debe considerarse la administración de quimioterapia. Las complicaciones de infusión de linfocitos del donante son el fallo del injerto y la aparición del efecto injerto contra huésped no controlable.

Por lo que se refiere a la efectividad, en general, será más efectivo en enfermedades de curso indolente (leucemia mieloide crónica, linfomas indolentes) y cuando la recaída no es franca (ausencia de grandes masas en linfomas, franca recaída en médula ósea en leucemias agudas). En leucemias agudas debe actuarse de inmediato al surgir o persistir enfermedad mínima residual tras trasplante.^{14,15}

Leucemia mieloide crónica

El paradigma de efecto injerto contra tumor luego de la infusión de linfocitos del donante es la leucemia mieloide crónica: la infusión progresiva de linfocitos T del donante en diferentes momentos y en cantidad ascendente induce respuestas prolongadas en más de 80% de los pacientes, con recaída después del trasplante en leucemia mieloide crónica.¹⁶ La mayoría de estos pacientes no desarrollan efecto injerto contra huésped, lo que demuestra la separación entre el efecto injerto contra huésped y el efecto injerto contra tumor. La infusión no escalada de linfocitos del donante tiene riesgo de efecto injerto contra huésped. Por esta razón, y por la eficacia en recaída de los nuevos inhibidores de tirosina cinasa, se utiliza poco la infusión de linfocitos del donante en leucemia mieloide crónica.

Leucemia mieloide aguda

En pacientes con leucemia mieloide aguda, que recaen después del trasplante alogénico, además de suspender la inmunosupresión para provocar el fenómeno de efecto

injerto contra tumor, se infunden linfocitos o células progenitoras de sangre periférica estimuladas con G-CSF (CPSP). Se desconoce cuál es la mejor estrategia. De acuerdo con un estudio reciente del European Group for Blood and Marrow Transplantation,¹⁷ los resultados son mejores si el paciente está en remisión antes de la infusión de linfocitos del donante y si la recaída es tardía, por lo que parece lógico administrar quimioterapia previa. En dicho estudio, los pacientes con cariotipo favorable que recibieron infusión de linfocitos del donante en remisión tuvieron probabilidad de supervivencia a los dos años de 56% frente a sólo 15% en los que tenían enfermedad activa.

Leucemia linfoide aguda

Aunque es posible inducir efecto injerto contra tumor en pacientes con leucemia linfoide aguda, la mayoría de los pacientes no reaccionan positivamente a la infusión de linfocitos del donante (respuestas reportadas entre 0 y 20% con supervivencia alrededor de 15%).¹⁸

Mieloma múltiple

La tasa de respuestas posteriores a la infusión de linfocitos del donante en pacientes con mieloma múltiple alcanza 45%, o incluso 25% de respuestas completas, aunque la mayor parte de corta duración.¹⁷ Se han observado respuestas a dosis de 1×10^7 /kg. La administración temprana parece ser más eficaz. En la actualidad se está probando la utilidad del uso concomitante de inmunomoduladores, como la talidomida o la lenalidomida.¹⁹ La utilización adicional de bortezomib es atractiva debido a su efecto inhibidor de células alorreactivas y antitumoral, que separaría el efecto injerto contra tumor del efecto injerto contra huésped.²⁰

Linfomas

La baja tasa de recaídas postrasplante alogénico, en comparación con el trasplante autólogo en el linfoma folicular, la mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con linfoma del manto⁹ o con linfoma Hodgkin²¹ con efecto injerto contra huésped crónico demuestran que hay efecto injerto contra tumor en los linfomas indolentes.¹⁰ Los pacientes que reciben progenitores con pérdida de células T tienen mayor riesgo de recaída (44% en la serie de Morris en pacientes que reciben alemtuzumab, frente a menos de 10% cuando no se recurre a pérdida T).²²⁻²⁴

Por lo que se refiere a la eficacia de la infusión de linfocitos del donante, los datos son escasos y la experiencia ha sido con pocos pacientes en la mayor parte de las series; las respuestas varían entre 53 y 85% cuando la infusión de linfocitos del donante se realiza en pacientes que han recibido productos “deplecionados” de células T, y las respuestas son inferiores cuando no se induce la pérdida de linfocitos T.

En cuanto a la eficacia de la infusión de linfocitos del donante en el linfoma de Hodgkin, en una serie del European Group for Blood and Marrow Transplantation de 92 pacientes, de los que 20 recibieron infusión de linfocitos del donante, a pesar de que 50% respondieron, todos recayeron más tarde.²¹

Nuevas estrategias para incrementar el efecto injerto contra tumor

La inducción de efecto injerto contra tumor para tratar la recaída con infusión de linfocitos del donante sigue al efecto injerto contra huésped en muchos casos, sobre todo cuando la recaída es temprana, quizá debido a la proximidad con las primeras fases del trasplante, cuando hay una gran liberación de citocinas.

Se requieren estrategias para mejorar este método de inducción de efecto injerto contra tumor.²⁵

Estrategias para disminuir la toxicidad: *a)* utilización de infusión de linfocitos del donante profiláctica a dosis escaladas en pacientes que reciben producto con depleción T; pueden infundirse linfocitos T totales o subpoblaciones, como linfocitos CD4+, T reguladores, Th-2, etcétera. *b)* Inactivación de células T alorreactivas (a través de genes suicidas, fotoinactivación, quimioterapia, etcétera).

Estrategias para aumentar la efectividad: *a)* expansión *ex vivo* y coestimulación; *b)* combinación de quimioterapia o agentes biológicos y de infusión de linfocitos del donante; *c)* activación de las células T del donante para inhibir reguladores negativos.

Estrategias para aumentar la especificidad de la terapia celular: *a)* generación de células tumor-específicas; *b)* producción de otras células accesorias como células *natural killer* o células dendríticas; *c)* manipulación de células presentadoras de antígenos para disminuir la toxicidad o aumentar la eficacia; *d)* fabricación de vacunas tumor-específicas; *e)* producción de células T específicas contra antígenos menores de histocompatibilidad; *f)* modificación genética de linfocitos T.

En resumen, el trasplante alogénico tiene gran potencial curativo, debido en gran parte a su efecto inmunológico. A esto se le llama efecto injerto contra tumor. En su eficiencia influyen la situación de la enfermedad al trasplante, el tipo de enfermedad y la manipulación o no del producto infundido. Por desgracia, su aparición va en muchos casos unida a la del efecto injerto contra huésped. Para mejorar el efecto injerto contra tumor es necesario mayor conocimiento de las poblaciones celulares y de las citocinas implicadas en este proceso inmunológico. El sueño de todo hematólogo dedicado al trasplante hematopoyético es desencadenar el efecto injerto contra tumor sin el efecto injerto contra huésped.

REFERENCIAS

1. Horowitz M, Gale R, Sondel P, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-562.
2. Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, Storb R, Thomas ED. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304:1529-1533.
3. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;97:855-864.
4. Ringden O, Pavletic SZ, Anasetti C, Barrett AJ, Wang T, Wang D, et al. The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:3110-3118.
5. Verneris MR, Brunstein CG, Barker J, MacMillan ML, DeFor T, McKenna DH, et al. Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft-versus-leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood* 2009;114:4293-4299.
6. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295:2097-2100.
7. Cooley S, Trachtenberg E, Bergemann TL, Saeteurn K, Klein J, Le CT et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2009;113:726-732.
8. Valcárcel D, Martino R, Caballero D, Martin J, Ferra C, Nieto JB y col. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol* 2008;26:577-584.
9. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, Maris M, Shizuru J, Maziarz R et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26:4912-4920.
10. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbling M, Lee MS et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after non-myeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008;111:5530.
11. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Chauncey T, Stuart MJ, Maziarz RT et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:3535-3542.
12. Anderson BE, McNiff JM, Jain D, Blazar BR, Shlomchik WD, Shlomchik MJ. Distinct roles for donor- and host-derived antigen-presenting cells and costimulatory molecules in murine chronic graft-versus-host disease: requirements depend on target organ. *Blood* 2005; 105:2227-2234.
13. Miller JS, Warren EH, van den Brink MR, Ritz J, Shlomchik WD, Murphy WJ et al. NCI First International Workshop on The Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the hCommittee on the Biology Underlying Recurrence of Malignant Disease following Allogeneic HSCT: Graft-versus-Tumor/Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:565-586.
14. Billiau AD, Fevery S, Rutgeerts O, Landuyt W, Waer M. Crucial role of timing of donor lymphocyte infusion in generating dissociated graft versus- host and graft-versus-leukemia responses in mice receiving allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002;100(5):1894-1902.
15. Kernan NA, Collins NH, Juliano L, Cartagena T, Dupont B, O'Reilly RJ. Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-v-host disease. *Blood* 1986;68:770-773.
16. Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, Reich L, Collins NH, Boulad F et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood* 1995;86:1261-1268.
17. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol* 2007;25:4938-4945.
18. Collins RH Jr, Goldstein S, Giralto S, Levine J, Porter D, Drobyski W et al. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:511-516.
19. Kröger N, Shimoni A, Zagrivnaja M, Ayuk F, Lioznov M, Schieder H et al. Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2004;104:3361-3363.
20. Sun K, Welniak LA, Panoskaltis-Mortari A, O'Shaughnessy MJ, Liu H, Barao I et al. Inhibition of acute graft-versus-host disease with retention of graft-versus tumor effects by the proteasome inhibitor bortezomib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8120-8125.

21. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, Korbling M, Alousi A, Hosing C, et al. Mature results of the M.D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009 Apr 30;113:4144-4152.
22. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012;97:310-317.
23. Emma Morris, Kirsty Thomson, Charles Craddock, Prem Mahendra, Donald Milligan, Gordon Cook, et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005;104:3865-3871.
24. Piñana JL, Martino R, Gayoso J, Sureda A, de la Serna J, Díez-Martín JL, et al. Reduced intensity conditioning HLA identical sibling donor allogeneic stem cell transplantation for patients with follicular lymphoma: long-term follow-up from two prospective multicenter trials. *Haematologica* 2010;95:1176-1182.
25. Porter DL, Alyea EP, Antin JH, DeLima M, Estey E, Falkenburg JH, et al. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention and treatment of relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1467-1503.

Detección de clonas de hemoglobinuria paroxística nocturna por citofluorometría de cuatro colores en un laboratorio de hematología del Noreste de México

Adrián Alejandro Ceballos-López,* Roxana Saldaña-Vázquez,* Myrna P Pequeño-Luévano,* María del R Salazar-Riojas,* Nereida Méndez-Ramírez,* Marta A Reyes-López,* David Gómez-Almaguer*

RESUMEN

Antecedentes: la hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad rara, caracterizada por hemólisis mediada por complemento. **Objetivo:** reportar los resultados de los estudios de laboratorio relacionados con el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna en un hospital de concentración del norte de México.

Material y método: estudio retrospectivo, de pacientes con sospecha diagnóstica de hemoglobinuria paroxística nocturna a quienes en nuestro laboratorio se realizó entre los meses de enero 2005 y mayo 2012 citofluorometría de cuatro colores, basada en detección de CD55, CD59, CD45, CD14 y CD16; se analizaron las variables demográficas disponibles.

Resultados: se incluyeron 95 pacientes, 34 (35.7%) hombres, 53 (55.7%) mujeres y 8 (8.6%) de género desconocido. La mediana de edad fue de 38 años, con límites de 1 y 87 años. De las 95 muestras, 11 (11.5%) fueron positivas, 82 (86.3%) negativas y 2 (2.1%) indeterminadas.

Conclusiones: se encontró que el porcentaje de pruebas positivas fue bajo, incluso en pacientes con sospecha diagnóstica de hemoglobinuria paroxística nocturna. La citofluorometría de cuatro colores es una herramienta útil para diagnosticar esta enfermedad.

Palabras clave: clonas, hemoglobinuria paroxística nocturna, citofluorometría de cuatro colores, laboratorio de hematología, Noreste de México.

ABSTRACT

Background: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare disease characterized by complement-mediated hemolysis.

Objective: Report laboratory tests results related to PNH diagnosis at a reference hospital in the Northeast of México.

Material and method: Retrospective study of results of patients suspected with PNH who underwent four-color cytofluorometry based on detection of CD55, CD59, CD45, CD14 and CD16 at our laboratory from January 2005 to May 2012. An analysis of available demographic variables was performed.

Results: 95 patients—34 (35.7%) males, 53 (55.7%) females and 8 (8.6%) of unknown sex were included in the study. Median age was 38 years; a minimum of a year and up to 87 years. Of the 95 samples, 11 (11.5%) were positive, 82 (86.3%) negative and 2 (2.1%) indeterminate.

Conclusions: A low percentage of positive test results was found even in patients with suspected diagnosis of PNH. The four-color cytofluorometry is a useful diagnostic tool for this disease.

Key words: Clones, Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Four-Color Cytofluorometry, Hematology Laboratory, Northeastern Mexico.

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

Correspondencia: Dr. David Gómez Almaguer. Madero y Gonzalitos sin número. Colonia Mitras Centro. Monterrey 64460, Nuevo León, México. Correo electrónico: dr_gomez@infosel.net.mx
Recibido: mayo 2012. Aceptado: junio 2012.

Este artículo debe citarse como: Ceballos-López AA, Saldaña-Vázquez R, Pequeño-Luévano MP, Salazar-Riojas MR, Méndez-Ramírez N, Reyes-López MA, Gómez-Almaguer D. Detección de clonas de hemoglobinuria paroxística nocturna por citofluorometría de cuatro colores en un laboratorio de hematología del noreste de México. Rev Hematol Mex 2012;13(3):95-98.

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad rara de las células hematopoyéticas, consecuencia de una mutación somática del gen PIGA en el cromosoma X.¹ Este gen codifica una enzima en la primera etapa de la síntesis del glicofosfatidilinositol (GPI) que causa incapacidad parcial (células tipo II) o total (células tipo III) de producir proteínas ancladas al GPI (GPI-AP) como el CD55 y CD59 en eritrocitos y granulocitos.² Las células deficientes de CD55 y CD59 son incapaces de impedir la activación de la superficie celular por la vía alterna del complemento y de bloquear la formación del complejo de ataque a la membrana, lo

que da a la enfermedad su característica distintiva de destrucción celular.

Las manifestaciones clínicas de la hemoglobinuria paroxística nocturna son: anemia hemolítica, insuficiencia medular y estado de trombofilia. El tromboembolismo es la primera causa de morbilidad y mortalidad por hemoglobinuria paroxística nocturna; algunas trombosis inusuales incluyen: síndrome de Budd-Chiari, trombosis mesentérica y cerebral.³ La inactivación del complemento reduce marcadamente la incidencia de trombosis.

Todos los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna padecen disfunción medular. Hay una muy bien documentada relación entre hemoglobinuria paroxística nocturna y anemia aplásica. Se reporta que, incluso, 40% de los pacientes con anemia aplásica tienen clonas de hemoglobinuria paroxística nocturna, dependiendo de la sensibilidad del ensayo utilizado.⁴ En 90% de los casos la clona deficiente de GPI-AP en neutrófilos de sangre periférica es menor de 25%; la expansión clonal puede ocurrir en 15 a 50% de los casos.

El diagnóstico de laboratorio para hemoglobinuria paroxística nocturna ha mejorado mucho con la instrumentación de pruebas basadas en citometría de flujo con uso de anticuerpos monoclonales para GPI-AP.⁵

No todos los laboratorios del país cuentan con esta tecnología. Se sigue utilizando la prueba de Ham para el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna y, por ello, no puede establecerse la incidencia de esta enfermedad en nuestro país. Este estudio, relativamente rudimentario y complicado, depende de la experiencia subjetiva del químico responsable.

En este estudio se describe la experiencia del diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna mediante citometría de flujo convencional en una población del noreste de México.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado con base en la revisión de todas las citometrías de flujo solicitadas por un médico hematólogo, por sospecha de hemoglobinuria paroxística nocturna, al Laboratorio del Departamento de Hematología del Hospital Universitario José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León de enero 2005 a mayo 2012.

Las pruebas se realizaron en un citómetro de flujo BDFACSCanto II. Los fluorocromos utilizados fueron:

CD55 BD Pharmigen clona IA10, CD59 PE BD Pharmigen clona H19, CD14 FITC DAKO clona TUK4, CD64 PE DAKO clona 10.1, CD16 PE DAKO clona DJ1300 y CD45 BD PerCP clona 2D1. Se consideraron positivas las pruebas con deficiencia CD55, CD59, CD14 o CD16 en glóbulos rojos, granulocitos o monocitos. Se analizaron las variables demográficas.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizaron 95 citometrías de flujo por sospecha de hemoglobinuria paroxística nocturna; 34 (35.7%) hombres, 53 (55.7%) mujeres y 8 (8.6) cuyo género no pudo determinarse. La mediana de edad fue de 38 años con límites de 1 y 87 años. De las 95 muestras, 11 (11.5%) fueron positivas, 82 (86.3%) negativas y 2 (2.1%) indeterminadas. Entre las muestras que resultaron positivas, 3 (27.2%) fueron de hombres y 8 (72.8%) de mujeres; la mediana de edad fue de 38 años con límites de 29 y 77 años. En estas muestras, la expresión de CD55 se encontró deficiente en 62.1% de glóbulos rojos, 59.1% de monocitos y 43.2% de granulocitos; la expresión de CD59 en 47.9% de los glóbulos rojos y 10% de monocitos, mientras que el CD14 y el CD16 se encontraron disminuidos en 49.5% y 56.95% de las poblaciones respectivas (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

La medición de la expresión de GPI-AP por citometría de flujo es el patrón de referencia en diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna. Ha sustituido a técnicas como la prueba de lisis de sacarosa y la prueba Ham.^{6,7} La citometría de flujo permite una determinación específica y sensible en distintos linajes celulares e, incluso, de pequeñas poblaciones con deficiencias parciales de GPI-AP. Esto es importante en la aplicación clínica porque la mayoría de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna tipo III en más de 20% de los eritrocitos tienen hemólisis clínicamente significativa, mientras que casi la mitad de los pacientes con más de 50% de deficiencia de GPI en los granulocitos tienen un episodio de trombosis venosa en los primeros diez años de diagnóstico.⁸

Se sugiere que los precursores en médula ósea de los eritrocitos y granulocitos tienen la misma tasa de proliferación en hemoglobinuria paroxística nocturna, aunque con

Cuadro 1. Resultados de citometrías de flujo positivas para hemoglobinuria paroxística nocturna

Sexo/ Edad (años)	Resultado de citometría de flujo
M/38	59.17% de los monocitos y 67.95% de granulocitos muestran deficiencia de CD55.
M/45	Disminución de expresión de CD55 y CD59 en serie roja y serie blanca.
F/29	Deficiencia de CD59 en serie roja.
F/38	94.5% de la serie granulocítica presenta deficiencia en la expresión de CD16 . La expresión CD55 y CD59 es normal.
F/37	Monocitos: 96% muestra expresión deficiente para CD14 y el 92% expresión deficiente de CD55. La expresión de CD59 es normal. Granulocitos: 94% muestra expresión deficiente de CD16. La población de granulocitos tiene expresión normal de CD55 y CD59. Glóbulos rojos: 33% de esta población muestra expresión deficiente de CD59. La expresión de CDSS es normal.
M/77	Los monocitos muestran expresión deficiente de CD14 en 43 % de su población y la serie granulocítica expresión deficiente de CD16 en 36%.
F/59	La serie roja muestra expresión normal de CD55 y expresión débil de CDS9 en 28% de los glóbulos rojos. Expresión de CD14 y CD16 normal.
F/68	Los monocitos muestran expresión deficiente de CD14 en 36 % de su población. La serie granulocítica muestra expresión deficiente de CD16 en 30%.
F/38	La serie granulocítica muestra expresión normal de CDSS y CDS9, 65% de esta población muestra expresión deficiente de CD16. 50% de los monocitos presenta expresión deficiente de CDSS y en 65% expresión deficiente de CD14. La expresión de CDS9 es normal en esta población. La serie roja presenta expresión normal de CD55 y CDS9.
F/59	Los glóbulos rojos muestran expresión normal de CDSS y CDS9. La serie granulocítica muestra expresión deficiente CDSS en 18.5% de sus células. La expresión de CDS9 y CD16 es normal. 23% de los monocitos muestra expresión deficiente de CD14. La expresión de CDSS y CD59 es normal
F/38	Los glóbulos rojos muestra expresión deficiente de CDS9 en 68.5%. La expresión de CDSS es normal. La serie granulocítica muestra expresión deficiente CD16 en 96.8%. La expresión de CDSS y CDS9 es normal. La expresión de CD14, CDSS y CD59 en los monocitos es normal.

frecuencia se detectan clonas deficientes en granulocitos que no se identifican en eritrocitos.⁹ Los lineamientos para el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna proponen utilizar glicoporina A(CD235a) y CD59 en el análisis rutinario en glóbulos rojos y CD45/SS o CD15/SS con FLAER (*fluorescinated inactive aerolysin variant*), CD24, CD66b, y CD16, en el análisis de clonas de hemoglobinuria paroxística nocturna en granulocitos.¹⁰ FLAER utiliza la aerolisina, una toxina de la bacteria *Aeromonas hydrophila* que se une directamente a las GPI-AP.¹¹ La técnica de FLAER se limita únicamente a los leucocitos; sin embargo, es más sensible que otras en la detección de CD55 y CD59 y da mejor distinción entre las células tipo I, II y III.¹²

El método utilizado en nuestro laboratorio es citofluorometría de cuatro colores basada en detección de CD55, CD59, CD45, CD14 y CD16. No es suficientemente sensible ni específica para detectar clonas deficientes de GPI-AP menores a 1-2%, que por lo general se encuentran en síndromes de insuficiencia medular, como la anemia aplásica y el síndrome mielodisplásico. Por esto, puede inferirse que la incidencia reportada por nuestro laboratorio (11.5% de muestras positivas) podría ser mayor si se utilizara análisis de citofluorometría de cuatro colores junto con la técnica de FLAER.

La identificación de células de hemoglobinuria paroxística nocturna en un paciente con citopenias permite

minimizar, oportunamente, las complicaciones más graves y frecuentes y modificar la conducta terapéutica. También permite elegir entre un tratamiento potencialmente curativo como el trasplante de células hematopoyéticas y una modificación del espectro clínico y calidad de vida con anticuerpo anti-complemento (*eculizumab*).

Con lo anterior mejoran la sensibilidad y especificidad del análisis de muestras sospechosas de hemoglobinuria paroxística nocturna cuando se combinan métodos convencionales de citofluorimetría con la técnica de FLAER para detección de clones de menor tamaño. Esta combinación puede ayudar a conocer la incidencia e importancia real de la hemoglobinuria paroxística nocturna en México.

REFERENCIAS

1. Madkaikar M, Gupta M, Jijina F, Ghosh K. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diagnostic tests, advantages, & limitations. *Eur J Haematol* 2009;83(6):503-511.
2. Sutherland DR, Keeney M, Illingworth A. Practical guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones by flow cytometry. *Cytometry Part B. Clinical Cytometry* 2012;82B:195-208.
3. Parker, C. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol* 2012;19:141-148.
4. Dunn DE, Liu JM, Young NS. Bone marrow failure in PNH. En: *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the glycosylphosphatidylinositol-linked proteins*. San Diego: Academic Press; 2000;113-138.
5. Britta Höchsmann, Markus Rojewski, Hubert Schrezenmeier. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): higher sensitivity and validity in diagnosis and serial monitoring by flow cytometric analysis of reticulocytes. *Ann Hematol* 2011;90:887-899.
6. Hillmen P, Hows JM, Luzzatto L (1992) Two distinct patterns of glycosylphosphatidylinositol (GPI) linked protein deficiency in the red cells of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*;80(3):399-405.
7. De Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, Roth S, de Guibert S, Maury S, Cahn JY, Socie G (2008) Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*112:3099-3106.
8. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in PNH. *Blood* 2003;102:3587-3591.
9. Sutherland DR, Kuek N, Azcona-Olivera J, Anderson T, Acton E, Barth D, Keeney M. Use of a FLAER-based WBC assay in the primary screening of PNH clones. *Am J Clin Pathol* 2009;132:564-572.
10. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, Wittwer CT, Richards SJ. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytom Part B Clin Cytom* 2010;78B:211-230.
11. Brodsky RA, Mukhina GL, Li S, et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *Am J Clin Pathol* 2000;114:459-466.
12. Sutherland DR, Kuek N, Davidson J, Barth D, Chang H, Yeo E, Bamford S, Chin-Yee I, Keeney M. Diagnosing PNH with FLAER and multiparameter flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2007;72:167-177.

Informe del Congreso Mundial de Hematología AMEH/ISH 2012

Josefa Piedras-Ross,* Carlos Martínez-Murillo,* Mayra Oviedo-Pell,* Guillermo J. Ruiz-Argüelles**

RESUMEN

El Congreso Mundial de Hematología, que reunió al XXXIV Congreso de la International Society of Hematology (ISH) y al LIII Congreso de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH) se realizó en Cancún, Quintana Roo, México, del 25 al 28 de abril de 2012. Asistieron 1,204 personas; la mayoría de la División Interamericana de la ISH. El 78% de los asistentes eran mexicanos; muchos de ellos miembros activos de la AMEH. Participaron 70 académicos de diferentes partes del mundo y se presentaron 234 trabajos libres (32 trabajos orales y 202 trabajos en cartel).

Palabras clave: Congreso Mundial de Hematología, International Society of Hematology, Cancún 2012.

ABSTRACT

A joint meeting of the XXXIV Congress of the International Society of Hematology (ISH) and the LIII Congress of the Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH) was held in Cancun, Mexico, from April 25th to 28th, 2012. This is the third time a World Congress of Hematology is held in Mexico. It was attended by 1204 people; 1057 of them were academic delegates. Most of the attendants (84%) came from the Interamerican Division of the ISH, but members of the European-African Division and the Asian-Pacific Division also turned up. All the registrants to the Congress became members of the ISH. Seventy professors from fifteen different countries were invited to lecture in 23 academic symposia, three plenary lectures and twelve breakfasts with experts. Two hundred and thirty four papers were presented (32 oral presentations and 202 poster presentations).

Key words: World Congress of Hematology, International Society of Hematology, Cancun 2012.

En abril 2012 se realizó en Cancún, Quintana Roo, el LIII Congreso Anual de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH) conjuntamente con el XXXIV Congreso Mundial de la International Society of Hematology (ISH).

Asistencia

Asistieron al Congreso 1204 personas; 1067 de ellas eran profesores, coordinadores, profesionales de la salud y estu-

diantes. El 84% de los asistentes provenían de la División Interamericana de la International Society of Hematology (ISH); 10% de la División Europea Africana y 6% de la División Asia Pacífico. De los 1067 congresistas, 266 eran socios de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología AC (AMEH).

México fue el país más representado en el Congreso (78% de los asistentes), seguido por China (5.2%), Estados Unidos (4.2%), Argentina (2.5%) y Grecia (2.4%). También asistieron personas de: Albania, Alemania, Australia, Austria, Brasil, Bulgaria, Canadá, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Dinamarca, Ecuador, Escocia, Eslovaquia, España, Filipinas, Guatemala, Holanda, Honduras, Hungría, Inglaterra, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Letonia, Lituania, Nicaragua, Nigeria, Noruega, Nueva Zelanda, Panamá, Paraguay, Perú, Polonia, Puerto Rico, República Checa, Rumania, Sudáfrica, Tailandia, Turquía, Uruguay y Venezuela.

Actividades académicas

En los cuatro días de Congreso se realizaron 23 simposia académicos, 12 desayunos con expertos, tres conferencias

* Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología.

** International Society of Hematology.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz-Argüelles. Director General, Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. 8B Sur 3710. Puebla 72530, Puebla, México. Correo electrónico: grui1@clinicarui.com

Recibido: junio 2012. Aceptado: julio 2012.

Este artículo debe citarse como: Piedras-Ross J, Martínez-Murillo C, Oviedo-Pell M, Ruiz-Argüelles GJ. Informe del Congreso Mundial de Hematología AMEH/ISH 2012. Rev Hematol Mex 2012;13(3):99-101.

www.nietoeditores.com.mx

magistrales y nueve simposia comerciales. En cada uno de los simposia académicos participaron tres o cuatro profesores. Los resúmenes de sus presentaciones se publicaron en una revista internacional.¹

El número de profesores y coordinadores participantes de los diferentes simposia académicos y de trabajos libres presentados durante el Congreso se muestra en el Cuadro 1. Hubo representantes de 15 países entre los 70 catedráticos participantes. Predominaron los de Estados Unidos (Figura 1). Se celebraron cinco simposios en colaboración con otras instituciones académicas: Symposium ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)-ISH, Symposium CLAHT (Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis) - ISH, Symposium Mayo Clinic-ISH, Symposium *MD Anderson Cancer Center*-ISH, Symposium *World Federation of Hemophilia*-ISH. El 86% de los coordinadores de los simposios eran mexicanos; los restantes, de Turquía, Puerto Rico, China y Japón. El programa educativo se publicó como suplemento de la revista británica *Hematology*, órgano oficial de difusión de la *International Society of Hematology*.¹

Cuadro 1. Número de profesores, coordinadores y proporción de trabajos libres presentados durante el Congreso Mundial AMEH/ISH 2012

	Nacionales	Internacionales	Total
Profesores	10	60	70
Coordinadores	20	3	23
Trabajos libres (orales)	20 (63%)	12 (37%)	32
Trabajos libres (cartel)	144 (71%)	58 (29%)	202

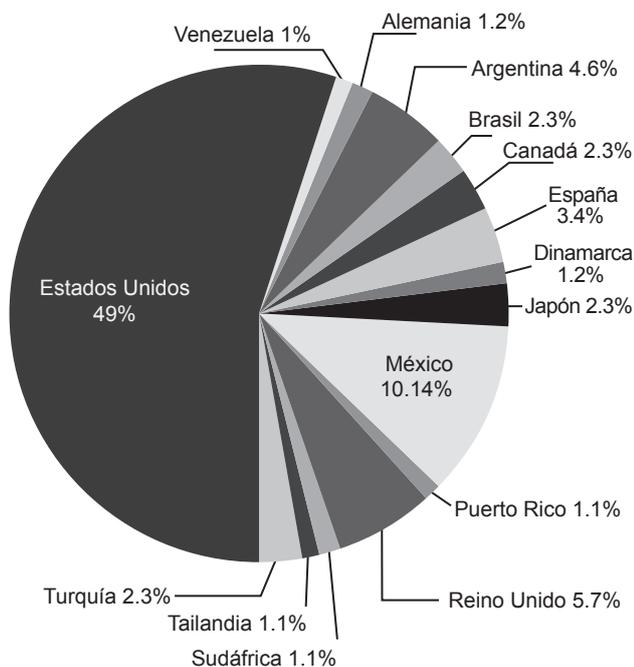


Figura 1. Países de procedencia de los 70 catedráticos que participaron en los 23 simposia académicos del Congreso.

tasia y Trombosis) - ISH, Symposium Mayo Clinic-ISH, Symposium *MD Anderson Cancer Center*-ISH, Symposium *World Federation of Hemophilia*-ISH. El 86% de los coordinadores de los simposios eran mexicanos; los restantes, de Turquía, Puerto Rico, China y Japón. El programa educativo se publicó como suplemento de la revista británica *Hematology*, órgano oficial de difusión de la *International Society of Hematology*.¹

Trabajos libres

De los 234 trabajos libres, 32 fueron orales y 202 en cartel.² Los temas más frecuentes fueron: hemostasia y trombosis (21%), leucemias agudas (19%), linfomas y mielomas (17%), trasplante hematopoyético (12%) y leucemias crónicas (12%). Con porcentajes menores a 10%: fisiología y alteraciones de los eritrocitos, inflamación e inmunología de los leucocitos, hematopoyesis y medicina transfusional. En la Figura 2 se muestra la procedencia de los autores mexicanos que presentaron trabajos libres orales y en cartel; en la Figura 3, los países de origen de los autores extranjeros.

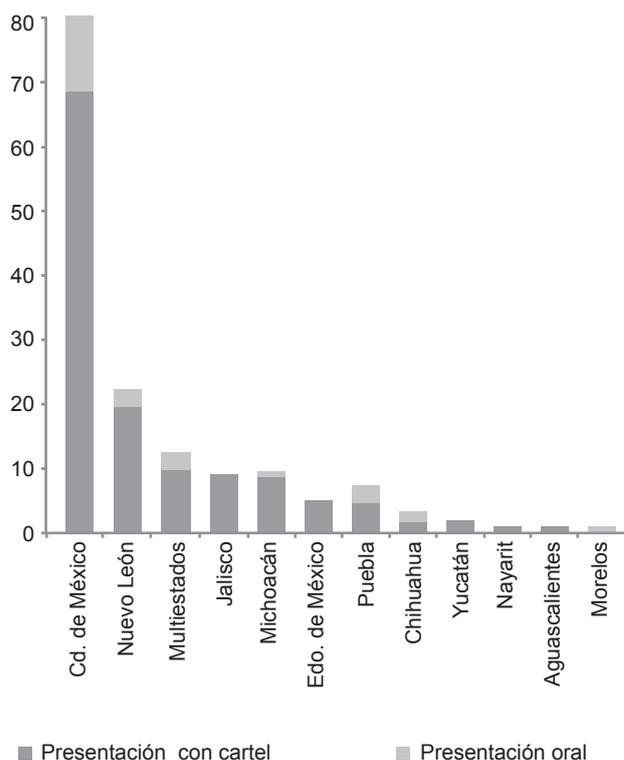


Figura 2. Número de trabajos libres orales y en cartel presentados durante el Congreso agrupados con base en la procedencia de sus autores mexicanos.

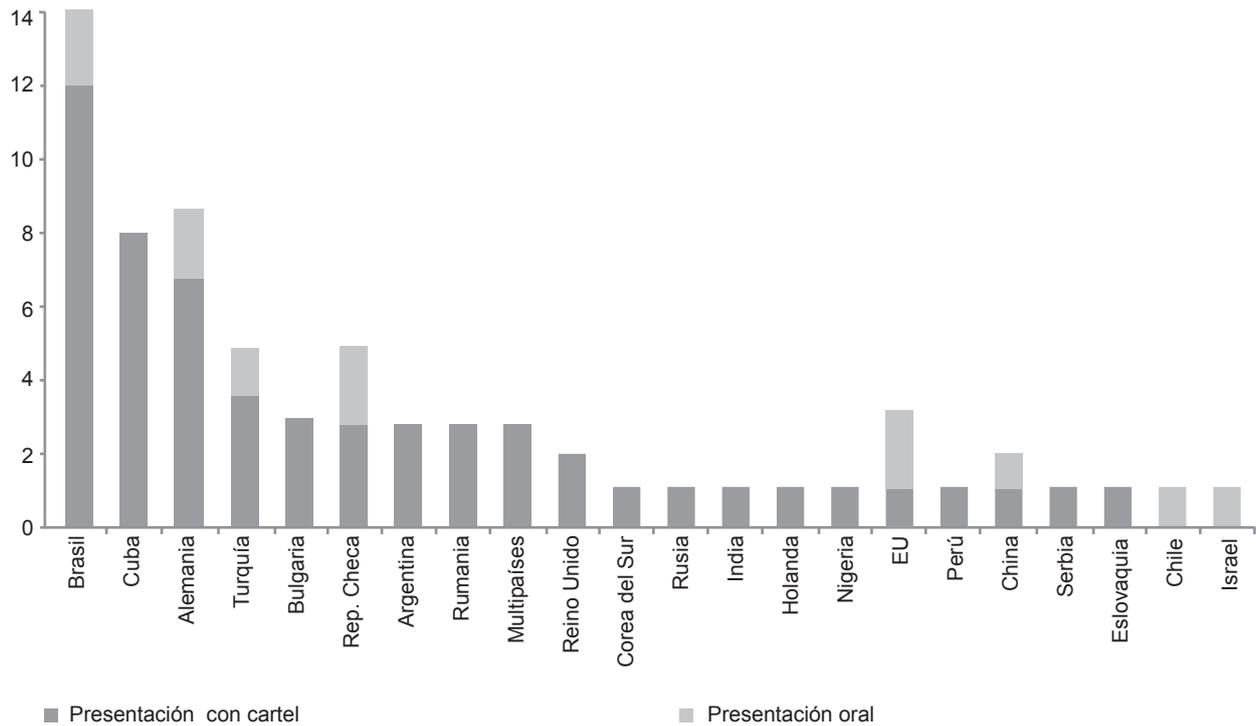


Figura 3. Número de trabajos libres orales y en cartel presentados durante el Congreso y agrupados con base en la procedencia de sus autores extranjeros.



Figura 4. Logotipo del Congreso.



Figura 5. Ceremonia inaugural del Congreso. De izquierda a derecha: Dr. Carlos Martínez Murillo, presidente de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A.C. (AMEH), Dra. Saengsuree JOOTAR, presidente de la *International Society of Hematology* (ISH), Dr. Juan Ramón de la Fuente, orador en la ceremonia inaugural, Dr. Guillermo J. Ruiz-Argüelles, presidente de la ISH y Dr. Guillermo Ruiz Reyes, ex presidente de la ISH y de la AMEH.

Los resúmenes de los trabajos libres se publicaron en un suplemento de la *Revista Mexicana de Hematología* (Rev Hematol Méx), órgano oficial de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A.C.

REFERENCIAS

1. Hematology 2012;17 suppl 1:S1-S211.
2. LIII Congreso Internacional AMEH. Rev Hematol Mex 2012;13:S1-S116.

Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda (2011)

Álvaro Cabrera-García,* Carolina Balderas-Delgado,* Humberto Castellanos-Sinco,* Irma Olarte-Carrillo,*** Adolfo Martínez-Tovar,*** María Luisa Hernández-Sánchez,** Juan Collazo-Jaloma,* Carlos Martínez-Murillo,* Christian Omar Ramos-Peñañiel*

RESUMEN

Antecedentes: la frecuencia de aislamiento de bacterias en pacientes con neutropenia es baja; *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y las diferentes especies de *Staphylococcus* son las más frecuentes.

Material y método: estudio prospectivo, longitudinal, observacional y prolectivo en el que se analizaron los resultados de la toma de cultivos semanales (nasal, faríngeo, sangre, urocultivo y coprocultivo) de pacientes con leucemia aguda durante la etapa de inducción en un periodo de nueve meses.

Resultados: se estudiaron 67 casos, en su mayoría de leucemia linfoblástica aguda (n=55). Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron las grampositivas (56%) [*S. epidermidis* (32%), seguidas de las gramnegativas (*Escherichia coli* (14.7%). Los principales sitios de aislamiento fueron la cavidad nasal, la faringe y la sangre. La frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* fue de 3%. La resistencia a los antibióticos se observó, principalmente, para ciprofloxacino, en especial de *Pseudomonas aeruginosa* (67%) a diferencia de piperacilina-tazobactam y cefepime en donde la sensibilidad fue, incluso, de 85%. *Escherichia coli* fue la más sensible a imipenem, meropenem y amikacina (95, 50 y 86%, respectivamente). Todos los estafilococos tuvieron alta sensibilidad a vancomicina (> 90%).

Conclusión: la estrategia de toma semanal de cultivos incrementó la frecuencia de aislamiento de bacterias (86.6 %); la cavidad nasal fue el sitio de donde más se aislaron y *E. coli* la bacteria más aislada. La sensibilidad a piperacilina-tazobactam, cefepime y los carbapenem sigue siendo alta, lo que sustenta su utilidad como tratamientos de primera línea en pacientes con neutropenia febril.

Palabras clave: leucemia aguda, cultivos bacterianos, neutropenia, cáncer.

ABSTRACT

Background: The frequency of bacteria isolates in patients with febrile neutropenia is low. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and the different species of *Staphylococcus* are the most frequent.

Material and methods: Retrospective, Observational and Prolective study. The results of weekly cultures (nasal cavity, pharynx, blood) of patients with acute leukemia during the induction phase studied.

Results: 67 patients were studied, mostly ALL (n=55). The most frequent bacteria were Gram-positive (56%) [*Staphylococcus epidermidis* (32%), followed by Gram-negative (*Escherichia coli* [14.7%). The main site where bacteria were isolated was the nasal cavity followed by pharynx and blood. The frequency of *Pseudomonas aeruginosa* was 3% unlike Piperacillin-Tazobactam and Cefepime in which the sensitivity was 85%. For *Escherichia coli* the main sensitivity were for imipenem, meropenem and amikacin (95, 50 y 85% respectively). All *Staphylococci* were sensitive to vancomycin (>90%).

Conclusion: Weekly samples strategy increases the frequency of bacterial isolates (86.6%), the nasal cavity being the main site. When we exclude these cases, *E. coli* was the most frequent bacteria. Sensitivity to Piperacillin-Tazobactam, Cefepime and Carbapenems is high which supports its use as first-line treatment in febrile neutropenia.

Key words: Acute leukemia, bacterial cultures, neutropenia, and cancer.

* Servicio de Hematología.

** Servicio de Infectología.

*** Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología. Hospital General de México OC, México, DF

Recibido: agosto 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Cabrera-García A, Balderas-Delgado C, Castellanos-Sinco H, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, y col. Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda (2011). Rev Hematol Mex 2012;13(3):102-107.

Correspondencia: Camino a Chapultepec 2C, Cofradía de San Miguel. Cuautitlán Izcalli 54715, Estado de México. Correo electrónico: leukemiachop@hotmail.com

www.nietoeditores.com.mx

La sepsis es la principal causa de muerte en pacientes con cáncer que reciben regímenes de tratamiento intensivo. Su severidad se relaciona directamente con el tipo de neoplasia, la profilaxis antibiótica, el apoyo con factores estimulantes de la hematopoyesis y la resistencia antibiótica.¹⁻³ Entre las neoplasias hemato-oncológicas, los regímenes intensivos de tratamiento para leucemia aguda son los de mayor riesgo de episodios de neutropenia febril.^{4,5} En leucemia mieloide aguda, Fanci y colaboradores reportaron una frecuencia de episodios febriles de 66 y 64% en pacientes menores y mayores de 60 años de edad, respectivamente; en este estudio sólo se logró aislar algún agente microbiano en 53 y 44% (bacteremia y sin bacteremia).⁶ La frecuencia de bacterias es variable, pero las gramnegativas (*Escherichia coli*) son las principales, seguidas de las grampositivas (*Staphylococcus*) y hongos.^{7,8} De las bacterias grampositivas *Staphylococcus aureus* es uno de los principales agentes causales y se asocia con infecciones en sitios de punción y accesos vasculares, en cambio los Enterococci se asocian más con colonización.⁹

La frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* es baja, Mebis y sus colaboradores, en su serie de 3,624 bacterias aisladas, reportaron una frecuencia de 3.8% y resistentes a quinolonas en 66% de los casos (ciprofloxacino).¹⁰ Esto es sumamente importante porque la mayor parte de los regímenes de profilaxis son con quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino).^{11,12,13} Debido a la baja frecuencia de cultivos positivos, los esquemas de tratamiento de los episodios de neutropenia casi siempre son empíricos.¹⁴ En nuestro hospital, en congruencia con los reportes previos *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* son las bacterias aisladas con mayor frecuencia.¹⁵ Del mes de marzo al de diciembre de 2011 se implantó una nueva estrategia para incrementar el porcentaje de aislamientos de agentes antimicrobianos; en este artículo se exponen los resultados del primer año de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, longitudinal, prolectivo y observacional efectuado con el propósito de evaluar la implantación de una nueva estrategia de toma de cultivos en pacientes con leucemia aguda de novo (leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda) que recibirían un régimen de

quimioterapia de inducción. El periodo de estudio fue de nueve meses.

Toma de cultivos

La toma de cultivos fue semanal en el transcurso del primer mes de tratamiento (días 1, 8, 15, 22). Se tomaron cultivos de sangre y de diversas cavidades (oral, exudado nasal, coprocultivo, urocultivo). La toma fue independiente de si los pacientes tenían o no fiebre.

Esquema de tratamiento

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda recibieron dosis hiperfraccionadas de ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dexametasona (Hyper-CVAD) y quienes padecían leucemia mieloide aguda recibieron el esquema 7 + 3 [arabinósido de citosina con daunorrubicina].

Análisis estadístico

Para establecer la frecuencia de las diferentes bacterias se utilizó estadística descriptiva, sensibilidad y momento de aparición. Para su análisis, la muestra se dividió en dos subgrupos según las semanas de tratamiento (menos de dos semanas y más de dos semanas). Mediante un ensayo de T de Student se estableció si existió una diferencia de medias en ambos subgrupos, para el número de cultivos positivos y para los gérmenes grampositivos o gramnegativos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* igual o menor a 0.05, a un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Entre los meses de marzo y diciembre de 2011 se estudiaron 67 pacientes con leucemia aguda, que iniciaron tratamiento intensivo en el Departamento de Hematología del Hospital General de México. El 82.1% de los pacientes correspondió a leucemia linfoblástica aguda (n=55) y 17.9% a leucemia mieloide aguda (n=12).

Del total de pacientes, a 86.6% (n=58) se le aisló alguna bacteria durante las cuatro semanas de estancia, sólo 13.4% (n= 9) permaneció sin crecimiento bacteriano.

De los 165 cultivos, 30 se reportaron sin crecimiento bacteriano, en 43.6% (n=72) se aisló una bacteria grampositiva y en 38.2% una bacteria gramnegativa. Los principales sitios de aislamiento de bacterias y la ronda en la que se aislaron se describe en el Cuadro 1 y la frecuencia de bacterias aisladas en el Cuadro 2.

Cuadro 1. Sitios en los que se aislaron gérmenes y su relación con la ronda de toma de cultivos

Ronda	Sitio					Total
	Coprocultivo	Faringe	Hemocultivo	Nasal	Urocultivo	
Primera ronda	1 (2.4%)	11 (26.2%)	7 (16.7%)	18 (42.9%)	5 (11.9%)	42 (100%)
Segunda ronda	0	11 (26.2%)	7 (16.7%)	11 (26.2%)	5 (11.9%)	42 (100%)
Tercera ronda	0	6 (25%)	5 (20.8%)	8 (33.3%)	4 (16.7%)	24 (100%)
Cuarta ronda	0	6 (37.5%)	4 (25%)	6 (37.5%)	0	16 (100%)
Cultivos en rondas consecutivas	0	2 (22.2%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	3 (33.3%)	9 (100%)
Cultivos negativos						30

Cuadro 2. Principales bacterias aisladas por orden alfabético

Bacteria	n	%
Acinetobacter baumannii	3	1.8
Acinetobacter iwoffii	1	0.6
Alcaligenes faecalis	1	0.6
Cedecea davisae	1	0.6
Citrobacter freundii	2	1.2
Corynebacterium	1	0.6
Empedobacter brevis	1	0.6
Enterobacter cloacae	1	0.6
Enterococcus faecalis	2	1.2
Enterococcus faecium	5	3
Escherichia coli	20	12.1
Klebsiella pneumoniae	4	2.4
Klebsiella oxytoca	1	0.6
Morganella Morgani	2	1.2
Pseudomona aeruginosa	5	3
Serratia marcescens	2	1.2
Staphylococcus aureus	17	10.3
Staphylococcus epidermidis	40	24.2
Staphylococcus haemolyticus	10	6.1
Staphylococcus hominis	4	2.4
Stenothrophomona maltophilia	7	4.2
Streptococcus pyogenes	1	0.6
Cultivos sin desarrollo	30	18.2
Total	165	100

Bacterias grampositivas

La principal bacteria grampositiva aislada fue *Staphylococcus epidermidis* (24.2%) seguido de *Staphylococcus aureus* (10.3%) y *Staphylococcus haemolyticus* (6.1%). Los sitios de mayor aislamiento fueron la cavidad nasal, la faringe y la sangre.

La sensibilidad de las bacterias grampositivas se describe en el Cuadro 3 donde la principal fue a linezolid seguida de vancomicina.

Bacterias gramnegativas

Escherichia coli fue la bacteria aislada con mayor frecuencia (12.1%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (2.4%),

Stenotrophomona maltophilia (4.2%) y *Pseudomonas aeruginosa* (3%). El espectro general de sensibilidad se describe en el Cuadro 4.

Pseudomonas aeruginosa

Se aisló en 3%, y el principal sitio de aislamiento fue la cavidad oral. La sensibilidad a cefepime y ceftazidima fue constante (85 y 71%, respectivamente). Las fluoroquinolonas, como levofloxacino (57%) y ciprofloxacino mostraron una sensibilidad menor (43%) en comparación con antibióticos como piperacilina-tazobactam y cefepime (85%).

Otras especies

El aislamiento de *Stenotrophomona maltophilia* fue mayor que *Pseudomonas aeruginosa* (4.2% versus 3%). La principal sensibilidad fue a trimetoprima/sulfametoxazol (75%), al igual que para levofloxacino (87%).

Análisis estadístico

Al analizar mediante la prueba de T de Student, no se evidenció alguna diferencia de medias en los distintos subgrupos, tanto para el número de cultivos como para bacterias gramnegativas o grampositivas ($p=0.808$, $p=0.721$ y $p=0.721$ con intervalo de confianza de 95%, respectivamente).

DISCUSIÓN

Se comunican los resultados del primer año de una estrategia sistematizada de toma de cultivos múltiples en pacientes con alto riesgo de neutropenia febril. A diferencia de lo reportado por otros autores en donde las bacterias gramnegativas (*Escherichia coli*) son las más frecuentes,¹⁵⁻¹⁸ se aisló mayor número de bacterias grampositivas. Este comportamiento se justifica debido a que

Cuadro 3. Sensibilidad de las principales bacterias grampositivas en porcentaje

Agente	VCM	LNZ	MOX	TET	CEF	IMI	AMK	MER	LEV	PIP	TMP	CTZ	TIC	CEFEP	GEN	AZT	CEFTX	CPX	SYN	AMP	CLIN	ERIT	RIF	AMX	CEFX
S. epidermidis n= 40	94	98	48	0	0	0	0	0	9	0	26	0	0	0	1	1	6	6	50	17	17	23	46	13	0
S. haemolyticus n= 10	90	100	60	80	0	0	0	0	10	0	20	0	0	0	0	0	10	10	30	10	40	30	70	10	0
S. aureus n= 17	95	100	55	80	0	5	0	0	10	0	45	0	0	0	25	0	10	10	35	10	10	5	50	15	0

VCM. Vancomicina, LNZ. Linezolid, MOX. Moxifloxacino, TET. Tetraciclina, CEF. Cefotetan, IMI. Imipenem, AMK. Amikacina, MER. Meropenem, LEV. Levofloxacino, PIP. Piperacilina/Tazobactam, TMP. Trimetoprim, CTZ. Cefotazidima, TIC. Ticarcilina, CEFEP. Cefepime, GEN. Gentamicina, AZT. Aztreonam, CEFTX. Ceftriaxona, CPX. Ciprofloxacino, SYN. Synercid, AMP. Ampicilina, CLIN. Clindamicina, ERIT. Eritromicina, RIF. Rifampicina, AMOX. Amoxicilina, CEFX. Cefotaxima

Cuadro 4. Sensibilidad de las principales bacterias gramnegativas en porcentaje

Agente	VCM	LNZ	MOX	TET	CEF	IMI	AMK	MER	LEV	PIP	TMP	CTZ	TIC	CEFEP	GEN	AZT	CEFTX	CPX	SYN	AMP	CLIN	ERIT	RIF	AMX	CEFX
E. coli n= 20	0	0	9	0	77	95	86	50	13	40	22	9	4	0	18	0	0	9	0	0	0	0	0	4	13
Enterococo faecium n= 5	60	100	0	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	0	0	0	20	0	0
Enterococo faecalis N=2	33	100	0	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	0	0	33	0	0
Stenotrophomona N=7	0	0	0	0	0	0	0	0	66.7	0	66.7	33.3	33.3	0	0	0	0	0	0	22.2	0	0	0	11.1	0

VCM. Vancomicina, LNZ. Linezolid, MOX. Moxifloxacino, TET. Tetraciclina, CEF. Cefotetan, IMI. Imipenem, AMK. Amikacina, MER. Meropenem, LEV. Levofloxacino, PIP. Piperacilina/Tazobactam, TMP. Trimetoprim, CTZ. Cefotazidima, TIC. Ticarcilina, CEFEP. Cefepime, GEN. Gentamicina, AZT. Aztreonam, CEFTX. Ceftriaxona, CPX. Ciprofloxacino, SYN. Synercid, AMP. Ampicilina, CLIN. Clindamicina, ERIT. Eritromicina, RIF. Rifampicina, AMOX. Amoxicilina, CEFX. Cefotaxima

el principal sitio de aislamiento de algún germen fue la cavidad nasal durante la primera semana de internamiento. Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *S epidermidis* y *S aureus*. Estas bacterias son parte de la flora normal de la cavidad nasal.^{19,20} Su relación con el pronóstico se ha evaluado en pocos ensayos. Dossi y colaboradores describieron la prevalencia de cultivos nasales positivos para *S aureus*, que fue de 21.2% sin repercusión en la tasa de hospitalizaciones.²¹

Semejante a lo descrito en otros ensayos, la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa* es baja (<3%).²² Acorde con la sensibilidad piperacilina-tazobactam y cefepime mostraron una sensibilidad alta. Estos hallazgos se correlacionan directamente con la eficacia del tratamiento. Con base en las revisiones sistemáticas, como la de Paul y su grupo, cuando se indica piperacilina-tazobactam en esquemas empíricos de neutropenia febril la tasa de mortalidad es menor (RR 0.56,95% IC) en comparación con otras estrategias de tratamiento (IC95% de 1.39).²³

En términos generales se recomiendan como profilaxis antibiótica las fluoroquinolonas (levofloxacino y ciprofloxacino), sobre todo en pacientes con leucemia que recibirán diversos regímenes intensivos de quimioterapia.²⁴ Su indicación se reduce, principalmente, en áreas con mayor resistencia a quinolonas²⁵ y en los pacientes con consumo crónico.²⁶ En nuestra serie, la sensibilidad de las *Pseudomonas* aisladas a las quinolonas es aún moderada a diferencia de *Escherichia coli* en la que sólo se registró 9% de cepas susceptibles a ciprofloxacino. La prescripción de imipenem o meropenem en combinación con aminoglucósidos también está dentro de los esquemas empíricos de tratamiento.²⁷ En nuestra serie y semejante a lo descrito, la sensibilidad de las bacterias gramnegativas a los carbapenems (imipenem, meropenem) con o sin aminoglucósidos sigue siendo alta (más de 85%).²⁸

En conclusión, este estudio comunica la primera descripción de las principales bacterias aisladas de pacientes que recibieron quimioterapia para leucemia aguda, se eliminó el factor confusor (cultivos nasales); *Escherichia coli* sigue siendo la principal bacteria aislada. Debido a la alta susceptibilidad a piperacilina-tazobactam, imipenem y meropenem siguen siendo decisivos en el tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril. En cuanto a resistencias, hasta el momento ésta es casi nula en *Staphylococcus aureus* a vancomicina pero no así la

resistencia a ciprofloxacino y levofloxacino en donde la resistencia es creciente, lo que genera un problema para los protocolos de profilaxis.

REFERENCIAS

1. Saloustros E, Tryfonidis K, Georgoulas V. Prophylactic and therapeutic strategies in chemotherapy-induced neutropenia. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(6):851-863.
2. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(6):545-553.
3. Giebel S, Thomas X, Hallbook H, Geissler K, Boiron JM, Huguet F, et al. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: a joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL. *Eur J Cancer* 2012;48(3):360-367.
4. Hammond SP, Baden LR. Antibiotic prophylaxis for patients with acute leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49(2):183-193.
5. Hammond SP, Baden LR. Antibiotic prophylaxis during chemotherapy-induced neutropenia for patients with acute leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2007;2(2):97-103.
6. Fanci R, Leoni F, Longo G. Nosocomial infections in acute leukemia: comparison between younger and elderly patients. *New Microbiol*.2008; 31(1): 89-96.
7. Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, Kapil A, Banerjee U, Thulkar S. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol*. 2000;17(2):111-116.
8. Roongpoovapatr P, Suankratay C. Causative pathogens of fever in neutropenic patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2010 ;93(7):776-783.
9. Poyart C, Morand P, Buzyn A. Etiology of bacterial infections in febrile neutropenic patients: the role of the laboratory in the diagnosis]. *Presse Med* 2004;33(7):460-466.
10. Mebis J, Jansens H, Minalu G, Molenberghs G, Schroyens W, Gadiisseur A, et al. Long-term epidemiology of bacterial susceptibility profiles in adults suffering from febrile neutropenia with hematologic malignancy after antibiotic change. *Infect Drug Resist* 2010;3:53-61.
11. Ng ES, Liew Y, Koh LP, Hsu LY. Fluoroquinolone prophylaxis against febrile neutropenia in areas with high fluoroquinolone resistance—an Asian perspective. *J Formos Med Assoc* 2010;109(9):624-631.
12. Segal BH, Freifeld AG. Antibacterial prophylaxis in patients with neutropenia. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(2):235-242.
13. Rahman MM, Khan MA. Levofloxacin prophylaxis to prevent bacterial infection in chemotherapy-induced neutropenia in acute leukemia. *Bangladesh Med Res Council Bull*. 2009;35(3):91-94.
14. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines *Ann Oncol* 2010;21 S5:v252-256
15. Ramos-Peñafiel C, Rozzen-Fuller E, León-González M, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Castellanos- Sinco H, et al. Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in two cohorts of Mexican patients. *Rev Med Chile* 2011;139:1135-1142.

16. Bravo D, Blanquer J, Tormo M, Aguilar G, Borrás R, Solano C, et al. Diagnostic accuracy and potential clinical value of the Light Cycler SeptiFast assay in the management of bloodstream infections occurring in neutropenic and critically ill patients. *Int J Infect Dis*. 2011;15(5):e326-e331.
17. Jin J, Lee YM, Ding Y, Koh LP, Lim SE, Lim R, Tambyah PA, Hsu LY. Prospective audit of febrile neutropenia management at a tertiary university hospital in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39(6):453-459.
18. Rabagliati B R, Fuentes L G, Orellana U E, Oporto C J, Domínguez M I, Benítez G R, et al. Etiology of febrile neutropenia episodes among cancer patients from Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chilena Infectol* 2009;26(2):106-113.
19. Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, Price CS, Janoff EN, Pace NR. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoS One* 2010;5(5): e 10598.
20. Karabiber N. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the normal population and hospital laboratory personnel. *Mikrobiyol Bul* 1991;25 (2): 187 – 191
21. Dossi C MT, Zepeda F G, Ledermann D W. [Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in a cohort of children with cancer]. *Rev Chilena Infectol* 2007;24(3):194-198.
22. Maschmeyer G, Braveny I. Review of the incidence and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(12):915-925.
23. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD005197.
24. Slavin MA, Lingaratnam S, Mileskin L, Booth DL, Cain MJ, Ritchie DS, et al. Use of antibacterial prophylaxis for patients with neutropenia. Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. *Intern Med J*. 2011;41(1b):102-109
25. Ng ES, Liew Y, Koh LP, Hsu LY. Fluoroquinolone prophylaxis against febrile neutropenia in areas with high fluoroquinolone resistance--an Asian perspective. *J Formos Med Assoc* 2010;109(9):624-631.
26. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. *Cancer* 2010;116(4):967-973.
27. Oztoprak N, Piskin N, Aydemir H, Celebi G, Akduman D, Keskin AS, Gokmen A, et al. Piperacillin-tazobactam versus carbapenem therapy with and without amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in cancer patients: results of an open randomized trial at a university hospital. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(8):761-767
28. Huang CC, Wu CJ, Wang LR, Lee HC, Chang CM, Lee NY, Chen TY, Ko WC. Antimicrobial susceptibility of bacteremic isolates from cancer patients with or without neutropenia at a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44(5):376-381.

Autograft versus tumor effect

Luis F. Porrata,* Svetomir N. Markovic*

RESUMEN

La ventaja terapéutica de los trasplantes alogénicos de células madre se atribuye al efecto contra tumor que producen las células efectoras de la inmunidad del donador para erradicar las células tumorales. Sin embargo, la respuesta inmunitaria que producen las células efectoras de la inmunidad del donador no es específica, lo que no sólo crea el efecto de injerto contra tumor, sino también efectos perjudiciales de la enfermedad de injerto contra anfitrión. Los estudios recientes reportan que la infusión de linfocitos "espectadores" de autoinjerto de células madre se correlaciona con la recuperación de linfocitos y los resultados clínicos de pacientes en proceso de implante autólogo de células madre; algo parecido al efecto de injerto contra tumor visto en el trasplante alogénico de células madre, sin los efectos negativos de injerto contra anfitrión. La evidencia de que las células efectoras de la inmunidad del huésped recogidas al mismo tiempo que las células madre pueden mejorar los resultados clínicos después del implante autólogo de células madre, sugiere que el autoinjerto puede considerarse no sólo una estrategia terapéutica para recobrar la función de la médula ósea después de aplicar altas dosis de quimioterapia, sino también como una intervención de inmunoterapia adoptiva capaz de erradicar las células tumorales en pacientes con cáncer. En este artículo se revisa la manera de mejorar la recolección de células efectoras de la inmunidad del anfitrión, las diferentes células efectoras de la inmunidad recolectadas e infundidas desde autoinjerto de células madre y su asociación con el resultado clínico después de implante autólogo de células madre.

Palabras clave: efecto contra tumor, autoinjerto, células madre.

ABSTRACT

The therapeutic benefit reported from allogeneic stem cell transplantation is attributed to the graft versus tumor effect produced by the infused donor immune effector cells to eradicate tumor cells. However, the immune response produced by the donor immune effector cells is not specific creating not only the graft versus tumor effect, but also the detrimental effects of graft versus host disease. Recent reports have shown that the infusion of collected "bystander" lymphocytes from the stem cell autograft correlates with lymphocyte recovery and clinical outcomes in patients undergoing autologous stem cell transplantation (ASCT), similar to the graft versus tumor effect seen in the allogeneic stem cell transplantation without the adverse effects of graft versus host disease. The discovery that host immune effector cells collected at the same time as the stem cells can improve clinical outcomes post-ASCT, suggest that autograft can be viewed not only as a therapeutic maneuver to recover bone marrow function after deliver high-dose chemotherapy, but also as an adoptive immunotherapeutic intervention capable of eradicating tumor cells in cancer patients. In this article, we review how to enhance host immune effector cells collection, the different immune effector cells collected and infused from the stem cell autograft, and their association with clinical outcome post-ASCT.

Key words: Graft versus tumor effect, stem cell.

Graft versus tumor effect created by the infusion of allo-reactive donor immunocompetent cells is the mechanism of action used in allogeneic stem cell transplantation to eradicate tumor cells.¹ Thus,

allogeneic stem cell transplantation is viewed more as an immunotherapy rather than a cytotoxic therapeutic modality limited to high-dose chemotherapy.¹ However, the allogeneic immune response is not specific as the infused donor immunocompetent cells producing graft versus tumor effect are also responsible for the development of graft versus host disease.² The transplant-related mortality documented in allogeneic stem cell transplantation has been reported between 20 to 50%; in contrast to 3% observed in the autologous stem cell transplantation (ASCT).² Therefore, current research attention in allogeneic stem cell transplantation is targeted at eliminating graft versus host disease and maximizing graft versus tumor effect.

* Division of Hematology/Department of Medicine, Mayo Clinic, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905, USA.

Correspondence: Luis F. Porrata, MD. Assistance Professor Mayo Clinic. 200 First St. SW. Rochester, MN 55905. E-mail address: porrata.luis@mayo.edu
Received: july 2010. Accepted: july 2012.

This article should be cited as: Porrata LF, Markovic SN. Autograft versus tumor effect. Rev Hematol Mex 2012;13(3):108-113.

In comparison to allogeneic stem cell transplantation, the high-dose chemotherapy used in ASCT is considered to be the sole mechanism of action to eliminate resistant tumor clones that survived standard chemotherapy because of the presumed lack of an autologous graft (autograft) versus tumor effect that parallels the graft versus tumor effect reported in allogeneic stem cell transplantation.² However, our published studies reporting that the recovery of absolute lymphocyte count (ALC) post-ASCT is associated with superior clinical outcomes without the development of the detrimental effects of graft versus host disease suggest the possibility of an autograft versus tumor effect.³ In addition, the discovery that the early ALC recovery post-ASCT, as a surrogate marker of host immunity in ASCT, is directly dependent on the absolute amount of infused bystander lymphocytes (immune effector cells) harvested during CD34+ stem cells collection leads to the conclusion that manipulation of the immunocompetent effector cells in the autograft can affect not only immune recovery but also clinical outcomes in the post-ASCT setting.^{4,5} In this article, current evidence for an autograft versus tumor effect in ASCT is reviewed.

Lymphocyte count recovery post-autologous stem cell transplantation

We studied the absolute lymphocyte count (ALC) recovery, as a surrogate marker of host immunity, in the post-ASCT setting and its association with clinical outcomes. We were the first to report superior overall survival and progression-free survival in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin lymphoma that recovered higher ALC on day 15 (ALC-15) after ASCT.⁶ We subsequently reported similar observations in patients with other hematological malignancies⁷⁻¹⁰ and solid tumors.¹¹ Our findings were then confirmed by independent groups (see Table 1).¹²⁻¹⁷ The association between ALC-15 and superior survival post-ASCT suggests, for the first time in the autologous stem cell transplant literature, that patients own (autologous) immunity has anti-tumor activity that is not disease specific.^{2,3} More importantly, ALC-15 was not associated with the development of GVHD favoring a more-specific immune response against the tumor and not the host in the ASCT setting.^{2,3} We confirmed the prognostic ability of ALC-15 for survival post-ASCT prospectively.¹⁸

Table 1. Diseases associated with superior survival by absolute lymphocyte recovery post-autologous stem cell transplantation

I. Leukemia	A) Acute myelogenous leukemia
II. Lymphomas	A) B-cell non-Hodgkin's lymphoma <ul style="list-style-type: none"> 1) Diffuse large B-cell lymphoma 2) Mantle cell lymphoma
	B) T-cell non-Hodgkin's lymphoma
	C) Hodgkin lymphoma <ul style="list-style-type: none"> 1) Classical
III. Plasmaproliferative disorders	A) Multiple myeloma
	B) Primary systemic amyloidosis
IV. Solid tumors	A) Metastatic breast cancer
	B) Ovarian cancer

Sources of lymphocyte recovery post-autologous stem cell transplantation

The source of hematologic and immune cells recovery post-allogeneic stem cell transplantation is the donor infused stem cells and immune effector cells. In ASCT, the hematologic recovery is directly dependent on the infused CD34 + stem cells. However, we published that the infused CD34+ stem cells do not correlate with ALC-15 post-ASCT, suggesting another possible source for immune recovery in the ASCT setting. Two possible sources for ALC-15 recovery post-ASCT can be divided into two categories: a) the host lymphocytes surviving the high-dose chemotherapy and b) the infused of bystander lymphocytes collected from the stem cell autograft.² The host lymphocytes surviving high-dose chemotherapy most likely do not contribute to ALC-15 recovery post-ASCT because without stem cell rescue these patients remained with myelosuppression for a prolonged period of time. To identify host lymphocytes is more difficult in comparison with Allo-SCT where the development of mixed chimerism in allogeneic stem cell transplantation allows discrimination of host versus donor lymphocytes. Such

discrimination is currently not possible in ASCT in the absence of marking studies for host lymphocytes.

The second possible source for ALC-15 recovery post-ASCT is the bystander lymphocytes collected and infused from the stem cell autograft.² We reported a strong correlation between the infused autograft lymphocyte numbers [autograft absolute lymphocyte count (A-ALC)] and ALC-15 recovery. Patients infused with autograft containing higher A-ALC recovered greater numbers of ALC-15, resulting in better survival post-ASCT.^{19,20} An infused A-ALC $\geq 0.5 \times 10^9$ lymphocytes/kg was associated with a superior survival post-ASCT. This finding has been supported by other investigators.²¹

These data suggest, for the first time, that the ASCT stem cell autograft should not be viewed only for bone marrow rescue procedure to harvest CD34 stem cells necessary for hematologic engraftment, but also an adoptive immunotherapeutic maneuver in which autograft lymphocyte content directly affects tumor-related clinical outcomes in multiple clinical settings.

The association between A-ALC and ALC-15 provides the first clinical evidence of an autograft versus tumor effect as the infusion of autograft lymphocytes has a direct impact on immune reconstitution and survival post-ASCT, similar to the graft versus tumor effect observed in allogeneic stem cell transplantation from the infused donor immune effector cells.³ Therefore the identification of the specific immune effector cell(s) infused from the autograft could be used as an immunotherapeutic strategy to improve immune recovery and survival post-ASCT.

Immune effector cells collected in the autograft

Until the discovery that A-ALC affects ALC-15 recovery translating into clinical outcomes post-ASCT, the stem cell autograft in ASCT was only viewed as the means to collect enough stem cells to achieve hematologic rescue (hemoglobin, white blood cells and platelets) post-ASCT. However, the reported superior clinical outcomes based on the infusion of A-ALC collected in the autograft suggest that the autograft can be used as an immunotherapeutic modality to improve survival in patients undergoing ASCT. Therefore, the identification of the immune effector cells collected in the autograft will aid to tailor immune therapies to improve immune recovery and survival post-ASCT.

Schmidmaier et al²² reported better event-free survival in multiple myeloma (MM) patients infused with higher

numbers of CD4⁺ helper T lymphocytes (HTL). Patients with a high percentage of HTL infused experienced a prolonged event-free survival (EFS) (2179 ± 170 versus 1670 ± 212 days, $P < 0.003$). CD4⁺ T-cells with low HLA-DR expression compared with those that were HLA-DR⁺ produced a better EFS and overall survival. Infusion of multiple myeloma cells from the autograft did not affect survival, suggesting that the relapse post-ASCT is due to the number of malignant cells surviving the high-dose chemotherapy in the host and not due to the malignant cells infused from the autograft.²³

The infused autograft CD8⁺ T cells have been associated with early lymphocyte recovery (ELR) post-ASCT. Defining ELR as an ALC ≥ 500 cells/ μ l at day 12 post-ASCT, Atta et al²⁴ reported a faster ELR in patients infused with a CD8⁺ autograft lymphocyte dose of 0.1×10^9 /kg. The authors stated that the autograft CD8⁺ lymphocyte dose can be used as a marker of a faster ELR, thus translating in better clinical outcomes post-ASCT.

Natural killer (NK) cells have shown to be the earliest lymphocyte subset that recovered early post-allogeneic stem cell transplantation and post-ASCT.² We reported that the dose of infused autograft NK cells directly correlated with day 15 absolute NK cells counts (NK-15) post-ASCT.²⁵ Patients with an NK-15 ≥ 80 cells/ μ l experienced superior OS and PFS compared with those who did not (median OS: not reached versus 5.4 months, $p < 0.0001$; and median PFS: not reached vs 3.3 months, $p < 0.0001$, respectively).¹⁸

Dendritic cells (DC) are the antigen-presenting cells required for priming of naïve T-cells. DCs that express CD11c are classified as DC1 and they have a myeloid morphology and, when stimulated with tumor necrosis factor, produce high levels of interleukin-12 causing antigen naïve CD4⁺CD45RA⁺ T-cell differentiation to Th1 cells.²⁷ DC2, known as plasmacytoid DCs, has a CD11c-/CD123+ phenotype and they are the precursors of lymphoid DCs and serve to stimulate antigen naïve CD4⁺CD45RA⁺ T cells to differentiate into Th2 cells.²⁶ Dean et al²⁶ reported that the total number of collected and infused DCs affect survival post-ASCT. For patients infused with a DC dose $\geq 9.10 \times 10^6$ /kg, the median OS was not reached compared with a median OS of 11.5 months for patients infused with a DC dose $< 9.10 \times 10^6$ /kg ($p < 0.022$).²⁷ More interesting, for patients infused with DC1 $\geq 4.00 \times 10^6$ /kg, the median OS was also not reached versus

11.3 months for patients infused with a DC1 dose $< 4.00 \times 10^6/\text{kg}$. No association with survival was observed with infused DC2.²⁶ This finding suggests that the polarization of the host immunity towards an anti-tumor Th1 response (DC1) conveyed a superior survival than a Th2 anti-tumor down regulating immune response (DC2).

A great variety of immune effector cells are collected in conjunction with stem cells in the autograft providing a platform for research endeavors to create immunotherapeutic trials to improve clinical outcomes in ASCT.

Autograft immune effector cells collection

The collection of CD34 stem cells through the peripheral blood is directly dependent on the available circulating CD34 stem cells at the time of collection. Therefore, it is logical to assume that the collection of A-ALC will depend on the peripheral blood ALC at the time of collection (PC-ALC). We identified a positive correlation between PC-ALC and A-ALC.^{20,21} Thus, any interventions that might result in pre-collection lymphopenia may negatively impact on A-ALC collection. This has been shown in multiple myeloma patients. Multiple myeloma patients' cells mobilized with granulocyte-colony stimulating-factor (G-CSF) and cyclophosphamide collected less A-ALC compared with multiple myeloma patients' cells that were mobilized with G-CSF alone.²⁷

However, the combination of other cytokines with G-CSF may translate into higher numbers of circulating lymphocytes leading to higher numbers of A-ALC with the hope of faster immune recovery and improved clinical outcomes post-ASCT.

Interleukin-2 (IL-2) has been used in combination with G-CSF to mobilize NK cells to collect in the autograft. Sosman et al²⁸ found higher NK cell recovery by day 14 post-ASCT in patients in the IL-2 + G-CSF group. Other combinations of NK cells specific cytokines such as interleukin-15²⁹ and interleukin-21³⁰ could be studied to assess their ability to mobilize NK cells for harvesting in the autograft. Plerixifor is a CXCR4 inhibitor that has been approved for stem cell mobilization. In addition, we reported that Plerixifor can also enhance lymphocyte mobilization for harvesting with the hope to improve immune recovery post-ASCT.³¹ The number of apheresis collections is determined by the target dose of collected CD34 stem cells. Similarly, patients that had ≥ 4 apheresis collection harvested more lymphocytes compared with

those who collected in less than 4 apheresis collection.²⁷ Thus the number of collection could be used as a strategy to achieve a target dose of A-ALC to maximize immune recovery and survival post-ASCT.

Another maneuver to enhance lymphocyte collection during apheresis is to reset the apheresis machine to not only collect enough CD34⁺ stem cells but also high numbers of A-ALC. Three apheresis machines have been used for stem cell collection in the ASCT setting including the COBE Spectra, the Fenwall CS 3000, and the Baxter Amicus. We identified that patients collected by the COBE Spectra collected more A-ALC than the other two machines and better survival post-ASCT was observed in patients collected by the Spectra machine compared to the others.³² The survival benefit observed by the Spectra machine was not due to the machine itself; instead it was due to the fact that the Spectra machine collected more A-ALC. We are currently studying if modifying the apheresis machine settings not only collect enough CD34 stem cells, but also more A-ALC to affect survival post-ASCT.

Figure 1 summarizes strategies to optimize and deliver autologous immune effector cells. The first is to develop specific autologous immune effector cells mobilization regimens in conjunction with stem cell mobilization. The second is to modify the autograft collection process to collect a targeted A-ALC.

CONCLUSIONS

The superior clinical outcomes post-ASCT reported by the A-ALC affecting ALC-15 introduce a new understanding of stem cell autograft as an adoptive immunotherapeutic

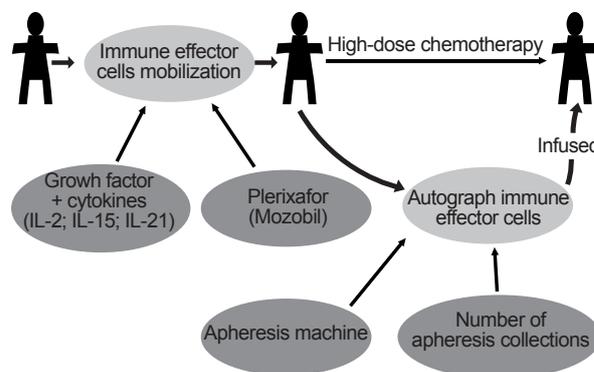


Figure 1. Schematic representation depicting strategies to engineer and deliver autologous immune effector cells.

strategy with direct impact on survival post-ASCT. Furthermore, the autograft versus tumor effect produced by the infused autograft immune effector cells is tumor specific as none of the detrimental side effects of GVHD have been reported. Further studies are warranted to understand how the host immunity improves survival post-ASCT.

REFERENCES

1. Appelbaum FR. Hematopoietic stem cell transplantation as immunotherapy. *Nature* 2001;411:385-389.
2. Porrata LF, Markovic SN. Timely reconstitution of immune competence affects clinical outcome following autologous stem cell transplantation. *Clin Exp Med* 2004;4:78-85.
3. Porrata LF. Clinical evidence of autologous graft-versus-tumor effect. *American Journal of Immunology* 2009;5(1):1-7.
4. Porrata LF, Litzow MR, Inwards DJ, Gastineau DA, Moore SB, Pineda AA, Bundy KL, Padley DJ, Persky D, Ansell SM, Micallef INM, Markovic SN. Infused peripheral blood autograft absolute lymphocyte count correlates with day 15 absolute lymphocyte count and clinical outcome after autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2004;33:291-298 doi:10.1038/sj.bmt.1704355.
5. Porrata LF, Gertz MA, Geyer SM, Litzow MR, Gastineau DA, Moore SB, Pineda AA, Bundy KL, Padley DJ, Persky D, Lacy MQ, Dispenzieri A, Snow DS, Markovic SN. The dose of infused lymphocytes in the autograft directly correlates with clinical outcome after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:1085-1092 doi:10.1038/sj.leu.2403341.
6. Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2001;16:579-585.
7. Porrata LF, Litzow MR, Tefferi A, et al. Early lymphocyte recovery is a predictive factor for prolonged survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 2002;16:1311-1318.
8. Porrata LF, Inwards DJ, Micallef IN, Ansell SM, Geyer SM, Markovic SN. Early lymphocyte recovery post-autologous hematopoietic stem cell transplantation is associated with better survival in Hodgkin's disease. *British J. Haematol* 2002;117:629-633.
9. Porrata LF, Gertz MA, Litzow MR, et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with primary systemic amyloidosis. *Clinical Cancer Research* 2005;11(3):1210-1218.
10. Joao C, Porrata LF, Inwards DJ, et al. Early lymphocyte recovery after autologous stem cell transplantation predicts superior survival in mantle-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37(9):865-871.
11. Porrata LF, Ingle JN, Litzow MR, Geyer SM, Markovic SN. Prolonged survival associated with early lymphocyte recovery after autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplantation* 2001;28:865-871.
12. Ferrandina G, Pierelli L, Perillo A et al. Lymphocyte recovery in advanced ovarian cancer patients after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell plus growth factor support: clinical implications. *Clinical Cancer Research* 2003;9(10):195-200.
13. Boulassel MR, Herr AL, deB Edwards MD, et al. Early lymphocyte recovery following autologous peripheral stem cell transplantation is associated with better survival in younger patients with lymphoproliferative disorders. *Hematology* 2006;11(3):165-170.
14. Kim H, Sohn HJ, Kim S, Lee JS, Kim WK, Suh C. Early lymphocyte recovery predicts longer survival after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37(11):1037-1042.
15. Nieto Y, Shapall EJ, McNiece IK, et al. Prognostic analysis of early lymphocyte recovery in patients with advanced breast cancer receiving high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic peripheral progenitor cell transplant. *Clinical Cancer Research* 2004;10(15):5076-5086.
16. Kim H, Sohn HJ, Kim SE, et al. Lymphocyte recovery as a positive predictor of prolonged survival after autologous peripheral blood stem cell transplantation in T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2004;34(10):43-49.
17. Gordan LN, Surge MW, Lynch JW, Williams KD, Khan SA, Moreb JS. Correlation of early lymphocyte recovery and progression-free survival after autologous stem-cell transplant in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2003;31(11):1009-1013.
18. Porrata, LF, Inwards DJ, Ansell SM, et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma: a prospective study. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2008;14(7):807-816.
19. Porrata LF, Litzow MR, Inwards DJ, et al. Infused peripheral blood autograft absolute lymphocyte count correlates with day 15 absolute lymphocyte count and clinical outcome after autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2004;33:291-298.
20. Porrata LF, Gertz MA, Geyer SM, Litzow MR, Gastineau DA, Moore SB, Pineda AA, Bundy KL, Padley DJ, Persky D, Lacy MQ, Dispenzieri A, Snow DS, Markovic SN. The dose of infused lymphocytes in the autograft directly correlates with clinical outcome after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:1085-1092.
21. Hiwase DK, Hiwase S, Bailly M, Bollard G, Schwarzer AP. Higher infused lymphocyte dose predicts higher lymphocyte recovery, which in turn, predicts superior overall survival following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biology Blood Marrow Transplant* 2008;14:116-124.
22. Schmidmaier R, Oversohl N, Schnabel B, Straka C, Emmerich B. Helper T cells (CD3+/CD4+) within the autologous peripheral blood stem cell graft positively correlate with event free survival of multiple myeloma patients. *Exp Oncol* 2008;30:240-243.
23. Stewart AK, Vescio R, Schiller G, et al. Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3771-3779.

24. Atta EH, de Azevedo AM, Maiolino A, Coelho CJBP, Sarcinelli SMP, Maximo CdA, Marra VLN. High CD8+ lymphocyte dose in the autograft predicts early absolute lymphocyte count recovery after peripheral hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology* 2009;84:21-28.
25. Porrata LF, Gastineau DA, Padley D, et al. Re-infused autologous natural killer cells correlate with absolute lymphocyte count recovery after autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2003;44: 997-1000.
26. Dean R, Masci P, Pohlman B, Andresen S, Serafino S, Sobecks R, Kuczkowski E, Curtis J, Maciejewski J, Rybicki L, Kalaycio M, His E, Theil K, Bolwell BJ. Dendritic cells in autologous hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: graft content and post-transplant recovery predict survival. *Bone Marrow Transplant* 2005;36: 1049-1052.
27. Hiwase DK, Hiwase S, Bailey M, Bollard G, Schwarzer AP. The role of stem cell mobilization regimen on lymphocyte collection yield in patients with multiple myeloma. *Cytotherapy* 2008; 10(5): 507-517 doi: 10.1080/14653240802165665.
28. Sosman JA, Stiff P, Moss SM, Sorokin P, Martone B, Buyer R, van Besien K, Devine S, Stock W, Peace D, Chen Y, Long C, Gustin D, Viana M, Hoffman R. Pilot trial of interleukin-2 with granulocyte colony-stimulating factor for the mobilization of progenitor cells in advanced breast cancer patients undergoing high-dose chemotherapy expansion of immune effectors within the stem-cell graft and post-stem cell infusion. *J Clin Oncol* 2001;19:634-644.
29. Fehniger TA, Caligiuri MA. Interleukin-15: biology and relevance to human disease. *Blood* 2001;97:14-32.
30. Parrish-Novak J, Dillon SR, Nelson A, Hammond A, Sprecher C, Gross JA, Johnston J, Madden K, Xu W, West J, Schrader S, Burkhead S, Heipel M, Brandt C, Kuijper JL, Kramer J, Conklin D, Pusnell SR, Berry J, Shiota F, Bort S, Hambly K, Mudri S, Clegg C, Moore M, Grant FJ, Lofton-Day C, Gilbert T, Rayond F, Ching A, Yao L, Smith D, Webster P, Whitmore T, Maurer M, Kaushansky K, Holly RD, Foster D. Interleukin-21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function. *Nature* 2000;408:57-63.
31. Holtan SG, Porrata LF, Micallef IN, et al. AMD3100 affects autograft lymphocyte collection and progression-free survival after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma myeloma* 2007;7:315-318.
32. Katipamula R, Porrata LF, Gastineau DA, Markovic SN, Moore SB, Greiner C, Burgstaler EA, Padley DJ, Winters JL. Apheresis instrument settings influence infused absolute lymphocyte count affecting survival following autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma: the need to optimize instrument setting and define a lymphocyte collection target. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37(9):811-817 doi: 10.1038/sj.bmt.1705338.

Historia de la Hematología en Uruguay

Martha Nese-Ravazzani*

RESUMEN

En octubre de 2010 se cumplieron 30 años de la creación de la cátedra de Hematología en Uruguay. Para conmemorar este acontecimiento y con la invitación de la cátedra de Historia de la Medicina se pronunció una conferencia en el Ciclo de Especialidades Médicas en Uruguay, con la que se conmemoró el nacimiento y crecimiento de la especialidad en el país. En este escrito se revisan los aspectos más sobresalientes de la historia de la hematología en Uruguay. Este documento se publicó en Uruguay y se obtuvo permiso de la autora para incluirlo en esta revista.

Palabras clave: historia, Hematología, Uruguay.

ABSTRACT

By October 2010, thirty years of the foundation of the National Course of Hematology in Uruguay were celebrated. In order to honor this achievement, a document summarizing the salient aspects of the history of Uruguay was prepared. This document was published as a booklet in Uruguay and permission was granted from the author to reproduce it here.

Key words: History, Hematology, Uruguay.

Algunos hechos que quedaron marcados en la historia de la hematología internacional

Es interesante recordar cómo ha evolucionado el conocimiento, tomando como ejemplo algunas de las principales hemopatías, a medida que avanzó la tecnología y se fueron incorporando nuevas áreas de estudio, como: citogenética, biología molecular e inmunología, entre otras.

El progreso en los tratamientos de soporte ha sido otro aporte fundamental al tratamiento de las enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos. Entre ellos, la reposición sanguínea ha tenido y tiene un papel trascendental. La primera transfusión sanguínea exitosa entre humanos la realizó James Blundell, en 1818, cuando aún no se conocía el sistema ABO descrito por Karl Landsteiner

en 1900. Recién en 1907 comenzó a jerarquizarse este descubrimiento, cuando L Hektoen propuso que previo a una transfusión el paciente y el donante tendrían que estudiarse para determinar su compatibilidad. Ese fue el primer paso de lo que serían, en el futuro, las pruebas de compatibilidad. En 1939 Landsteiner y sus colaboradores desarrollaron el sistema Rhesus (Rh) de clasificación de la sangre.¹

En 1958 Jean Dausset hizo otro aporte trascendental: descubrió los primeros antígenos leucocitarios del sistema HLA en humanos. Este acontecimiento fue de capital importancia para el inicio de los trasplantes histocompatibles.

En 1960 Alan Solomon y John L Fahey introdujeron el procedimiento de plasmaféresis para separar el plasma de los glóbulos rojos. La posibilidad de transfundir productos sanguíneos seleccionados, concentrados de glóbulos rojos y, posteriormente en 1963, plaquetas, fue otro aporte invaluable. Las técnicas de aféresis condujeron, en 1978, a que JM Goldman realizara los primeros trasplantes autólogos con progenitores de sangre periférica.

Más de 25 años después de la primera transfusión exitosa, en 1845, se registraron las primeras descripciones de pacientes con leucemia. John Hughes Bennett (1812-1875) y Rudolf Virchow (1821-1902) describieron la autopsia de pacientes con bazo agrandado y cambios en el aspecto

* Exdirectora de la Cátedra de Hematología. Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Directora del servicio de Hematología y del Centro de Trasplante de Médula Ósea del servicio Médico Integral. Montevideo, Uruguay. Recibido: mayo 2012. Aceptado: junio 2012.

Este artículo debe citarse como: Nese-Ravazzani M. Historia de la Hematología en Uruguay. Rev Hematol Mex 2012;13(3):114-138.

y consistencia de la sangre. Bennett pensó que podía tratarse de material purulento. Virchow le dio el nombre de leucemia por el aspecto blanquecino de la sangre.

En 1872 Ernst Neumann observó que las células leucémicas se originaban en la médula ósea. El premio Nobel LP Ehrlich (1854-1915), en 1891, introdujo nuevos métodos de tinción de la sangre y confirmó que eran los granulocitos las células predominantes en las leucemias mieloides. En los años siguientes se estableció la diferencia entre leucemias mieloides y linfoides, agudas y crónicas.^{1,2}

Un gran avance en el conocimiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) fue el descubrimiento, en 1960, por dos citogenetistas en Philadelphia, Peter Nowell y David Hungerford, de la anomalía genética que hoy conocemos como cromosoma Philadelphia. Fue Janet Rowley quien, en 1973, descubrió que este cromosoma anormal se debía a una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. En 1983 se reconoció la estructura molecular BCR/ABL y en 1990 se demostró el papel del BCR/ABL en la inducción de la leucemia mieloide crónica en ratones.^{1,2}

En 1865 H Lissauer usó el arsénico para el tratamiento de dos pacientes con leucemia mieloide crónica. La indicación del mismo en el cáncer la habían propuesto los hindúes Ramayana más de dos mil años antes. En 1920 se introdujo la irradiación esplénica. En 1959, con el uso del busulfán, se comenzó el control de la enfermedad, diez años más tarde se introdujo la hidroxiurea. En 1970, el grupo de Seattle logró la primera curación de un paciente con leucemia mieloide crónica mediante un trasplante alogénico. Poco después, con los esquemas de tratamiento con interferón alfa se logró, en un pequeño grupo de pacientes, una respuesta citogenética completa. En 1992 A Levitzki propuso el uso de inhibidores del ABL para tratar la leucemia mieloide crónica. En ese momento se sintetizó un potente inhibidor el STI571, conocido actualmente como imatinib. En 1998 Brian Druker inició con este producto un protocolo que rápidamente revolucionó el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. En el 2001 la FDA aprobó el imatinib para tratamiento de la leucemia mieloide crónica. En 50 años, desde el inicio de los tratamientos con busulfán, la leucemia mieloide crónica pasó de ser una enfermedad con una supervivencia media, relativamente corta, a transformarse en una afección crónica, con excelente calidad de vida, controlada con una medicación oral, que actúa sobre un blanco molecular.^{1,2}

Con respecto a la leucemia aguda, en 1976 la Clasificación Franco Americano Británica (FAB) fue otro importante acontecimiento, que permitió que hematólogos y hematólogos usaran un lenguaje común durante más de 30 años. De esta manera se pudo comparar, evaluar resultados y sacar conclusiones válidas, de diferentes esquemas terapéuticos. El estudio morfológico con técnicas convencionales y citoquímicas era la base fundamental de esta nueva clasificación, que permitía identificar los subtipos de leucemias agudas mieloides y linfoides, reconocibles en esa época. Desde entonces, la heterogeneidad de la leucemia aguda ha ido en aumento conforme progresó el conocimiento obtenido con los estudios de inmunofenotipo, citogenética, biología molecular y, más recientemente, la expresión del perfil genético.^{1,2} Las leucemias se han ido identificando según el riesgo y adaptando los tratamientos conforme al mismo.

La leucemia aguda promielocítica descrita por Hillestad en 1957 fue la primera leucemia aguda mieloblástica en la que pudo esperarse la curación, con la introducción de un tratamiento específico, con ácido transretinoico (ATRA) a principios del decenio de 1980.

En el caso de los linfomas, fue Sir Thomas Hodgkin quien publicó, en 1832, la historia de seis pacientes con un crecimiento anormal de ganglios y bazo que no correspondían a las enfermedades conocidas hasta ese momento: tuberculosis, sífilis o inflamación. Pasaron más de 30 años hasta que Samuel Wilks, en 1865, describiera casos similares y le diera, a este cuadro clínico, el nombre de enfermedad de Hodgkin. En 1898 Carl Sternberg un patólogo alemán y un estadounidense, Dorothy Reed en 1902 en forma independiente describieron las células gigantes de Reed-Sternberg, características de la enfermedad. Los primeros tratamientos en 1865 consistían en hierbas, cirugía y arsénico. En 1902 se introdujo el tratamiento radiante. En 1943 Rene Gilbert logró con su equipo las primeras respuestas ganglionares con mostazas nitrogenadas. En 1950 Vera Peters extendió la radioterapia a las zonas enfermas y adyacentes. En 1962 Henry Kaplan introdujo el tratamiento con acelerador lineal en la Universidad de Stanford y se publicaron las primeras curas de la enfermedad de Hodgkin en estadios tempranos. En 1964 Vincent De Vita y su equipo publicaron las primeras curaciones de los estadios avanzados de la enfermedad de Hodgkin con el régimen de quimioterapia conocido como médula óseaPP. En 1975 Gianni Bonadonna introdujo

una nueva combinación de quimioterapia, el ABVD, que se transformó en el patrón de referencia de los estadios avanzados, hasta nuestros días.^{1,2}

En los últimos 50 años el avance en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin (LNH) se fundamentó en la mejor identificación del linfocito afectado, uniendo a los estudios morfológicos la inmunohistoquímica, la genética y la biología molecular. Esto permitió grandes cambios en los linfomas no Hodgkin que condujeron a importantes modificaciones en las clasificaciones y al reconocimiento de nuevos factores pronósticos. Gracias a esto aparecieron tratamientos individualizados conforme los riesgos y enfocados a blancos específicos. En 1982 se realizó el primer tratamiento exitoso con anticuerpos monoclonales. En 1993 se indicó por primera vez un anticuerpo monoclonal, anti CD20, el rituximab para el tratamiento de los linfomas que fue aprobado en 1997 por la FDA.

En Uruguay, en 1972, se fundó la Sociedad de Hematología. Según un trabajo de la época de Bódega, Dighiero y colaboradores, un paciente con leucemia aguda que ingresaba al Hospital de Clínicas antes del decenio de 1970 vivía, en promedio, 46 días.³ En 1973 comenzó la actividad de la Unidad de Tratamiento de Leucemias Agudas y Linfomas Malignos y del primer banco de citostáticos. En 1980 se creó la cátedra de Hematología de la Facultad de Medicina. Con los nuevos protocolos y el acceso a la medicación mejoró la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con leucemia aguda. Los trabajos de entonces refieren que los pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM) tratados con el protocolo de la Unidad de Quimioterapia, tenían una media de supervivencia de 18 meses.^{4,5,6} En la actualidad, la mayor parte de las LAL del niño se curan, en el adulto más de la mitad de las leucemia agudas mieloblásticas pueden curarse, con los tratamientos modernos, incluido el trasplante de médula ósea.⁷

En la leucemia mieloide crónica la radioterapia se aplicó junto con busulfán, en nuestro país hasta 1970 según surge del trabajo denominado "Leucemia mieloide crónica, estudio comparativo de los resultados obtenidos con roentgenoterapia y busulfán" publicado en 1973 por Ferrari y colaboradores.^{8,9} En 1985 se realizó el primer trasplante de médula ósea a un paciente con leucemia mieloide crónica, fue un trasplante singénico.¹⁰ Los planes de tratamiento con interferón, asociado con hidroxurea, sustituyeron al tratamiento con busulfán.

En la mayoría de los casos, con esta combinación se logró aumentar la supervivencia en relación con los tratamientos clásicos.¹¹⁻¹⁴ En el 2001 participamos con los doctores Cecilia Guillermo y Pablo Muxí en un protocolo internacional que compartíamos con Argentina y Chile, para el tratamiento con STI 571, de pacientes con leucemia mieloide crónica. Fue la primera experiencia con inhibidores de la tirosin-cinasa en Uruguay.^{15,16,17}

Antecedentes

Contando sólo con la clínica y la citología, los profesores Ferrari, Paseyro, Temesio, impulsaron el desarrollo de la Hematología y alentaron a los jóvenes de la época a formarse en esta nueva disciplina. Fueron sus alumnos, que con su ejemplo y la formación adquirida en el viejo mundo, crearon una nueva corriente, que integraba el laboratorio a la clínica. La citología fue parte de la semiología del paciente hematológico. Esta concepción global de la especialidad en la que se enriquecieron las dos corrientes originales condujo a la fundación de la cátedra de Hematología en el país.

Clínica Médica profesor doctor Manlio Ferrari

El profesor Manlio Ferrari es uno de los grandes maestros de la Medicina Nacional, fue discípulo de García Otero, con quien trabajó desde su ingreso al servicio en 1941, como practicante interno, hasta que lo sucedió como Profesor de Clínica Médica en 1960. En los 20 años que dirigió la Clínica Médica A, contó con tres colaboradores excepcionales para estudiar a los pacientes hematológicos, los doctores Raúl Canzani y Ezequiel Núñez en el Hospital Maciel y el doctor Pedro Paseyro en el Hospital de Clínicas. Fue durante 27 años internista del Instituto de Radiología, actual Instituto de Oncología, lo que le dio gran experiencia en el tratamiento de los pacientes hemato-oncológicos. Ferrari tuvo una capacidad docente excepcional y una gran claridad en la trasmisión del conocimiento, priorizando el papel de la clínica en la elaboración del pensamiento diagnóstico. Recordamos una de las frases que repetía a sus alumnos, en sus clases magistrales: "La clínica es soberana, un buen interrogatorio y un examen cuidadoso es el mejor camino para un diagnóstico correcto, los exámenes complementarios deben ser solicitados en el momento oportuno e interpretados según los hallazgos clínicos". Qué razón tenía cuando expresaba que no se debía abrumar al paciente con un sinnúmero de exámenes que

podían haberse obviado si se lo hubiera escuchado atentamente o se hubiera mirado mejor un hemograma. Supo impulsar las distintas ramas de la Medicina Interna, fue fundador del Servicio de Medicina Nuclear en el Hospital Maciel, pero sin duda tenía una especial predilección por la Hematología. Conjugó ambas especialidades, aplicando las técnicas de medicina nuclear en el diagnóstico de las enfermedades de la sangre. Los estudios de metabolismo del hierro con Fe 59, el Cr 51, el centellograma medular, los usó para tipificar las etapas evolutivas de la mielofibrosis, la eritropoyesis ineficaz, la hemólisis, las pérdidas de sangre inaparentes o la secuestación esplénica. Dejó numerosas publicaciones entre las que se destaca el libro “Linfopatías tumorales: patología, clínica y tratamiento” que publicó con el profesor Helmud Kasdorf.¹⁸⁻²²

Profesor M Ferrari

Tuve la oportunidad de conocer al profesor Ferrari cuando ingresé como practicante interna en la Clínica Médica A en 1972. Allí conocí también al doctor De Bellis que era en ese entonces jefe de Clínica Médica, y recién regresaba de su primera pasantía en el servicio de Hematología del profesor Jean Bernard. Entre sus múltiples actividades, el profesor Ferrari había organizado una policlínica hematológica que realizaba personalmente, asistido por el doctor De Bellis y la doctora Martha Nazzari, médica auxiliar, que también cooperaba en el área de hematología clínica. Era imposible perderse esa policlínica, así que concurríamos asiduamente con el doctor Jorge Di Landro y la doctora Ana Cristina Ferrari, esta última se integró al equipo por un corto periodo porque emigró a Estados Unidos y se especializó en oncología. Las doctoras Elvira Gossio y Saturna Cabrera, alumnas del doctor Ezequiel Núñez en el Pasteur, venían especialmente a la policlínica desde Durazno y Tacuarembó. Los que fuimos alumnos del profesor Ferrari no nos olvidamos de sus enseñanzas y lo que contribuyó al desarrollo de la especialidad, estimulando la formación clínica y el desarrollo de la investigación.²³⁻³¹ El profesor Ferrari falleció el 27 de agosto de 2005.

Clínica Pediátrica doctora Nelly Esther Temesio

En forma paralela, en el servicio de Pediatría del Hospital Pereira Rossell, la doctora Nelly Temesio (1918-1998), que se había formado con Wintrobe en Estados Unidos, lideraba la especialidad.³² Era jefa de la sección de Hematología del Laboratorio Central del Hospital Pereira

Rossell y realizaba, además, una policlínica en el Hospital Pedro Visca, con Daniel Pieri y Guillermo Dighiero, que iniciaban sus primeras experiencias en el laboratorio. Ella reunía la experiencia clínica y las técnicas de laboratorio que permitían estudiar al paciente en forma integral. Era el centro de consulta obligada de los pacientes pediátricos con afecciones hematológicas. Numerosos pediatras de la época fueron atraídos por la Hematología Clínica, entre ellos destacamos a los doctores Rosa Goluboff de Milies, Aída Olivenstein, Julio Lorenzo, Washington Giguens. Los primeros alumnos que siguieron su línea de trabajo, formándose en clínica y laboratorio fueron: la doctora Susana Luciani que estuvo becada en el servicio del profesor Jean Bernard a principios del decenio de 1970 y el doctor Daniel Pieri, que fue el primer pediatra que formó parte de la Cátedra de Hematología.

Profesor doctor Pedro Paseyro

El profesor Pedro Paseyro (1910-1979) comenzó trabajando en el Hospital Pasteur, con el profesor Piaggio Blanco, quien lo impulsó a realizar los estudios citológicos por punción. En 1956 ocupó el cargo de jefe de la Sección Hematología y Citología del Departamento del Laboratorio Clínico, del Hospital de Clínicas, donde transmitió su experiencia en citología a varias generaciones. Su vasta trayectoria fue destacada por el profesor Lucas Acosta en el libro *Médicos Uruguayos Ejemplares*, publicado por el profesor doctor Horacio Gutiérrez Blanco³³ y recordada, recientemente, en el curso de Historia de la Citología. Fue pionero en la técnica de punción con aguja fina, cuya primera publicación con el profesor Piaggio Blanco data de 1935. En citología hematológica publicó numerosos trabajos entre los que destacan: “Las Hemopatías” publicado en 1939 y “Contribución de la Citología al diagnóstico de las afecciones de la sangre y órganos hematopoyéticos” publicado en 1945. Entre sus numerosos alumnos se destacan los profesores Lucas Acosta y Carlos Ghiggino.

Influencia de la Escuela Hematológica Francesa. Decenio de 1970. Becas a Francia: doctores Roberto De Bellis y Guillermo Dighiero

En esa época la escuela francesa lideraba la Hematología en Europa con figuras como los profesores Jean Bernard, Jean Dausset, George Mathé, Michele Boiron, Eliane Gluckman, Jacques Louis Binet.

Profesor doctor Jean Bernard

El profesor Jean Bernard (1907-2006) centró su interés en la ética, fue médico, hematólogo y uno de los grandes humanistas contemporáneos.³⁴ Peleó en la resistencia en la segunda Guerra Mundial. Se graduó de médico en La Sorbona en 1926, fue interno del Hospital Claude Bernard y alumno del profesor Paul Chevallier. La mayor parte de su carrera la llevó a cabo en el Hospital Saint Louis, antiguo hospital de la época de Enrique IV. En sus inicios era un hospital de dermatología, fue J Bernard quien lo hizo famoso por su Escuela Hematológica. En 1945 logró la primera cura de una leucemia aguda en un niño. Fue Director del Centro de Investigaciones Experimentales de la Leucemia y Enfermedades de la Sangre, miembro y presidente de la Academia de Ciencias de Francia y de la Academia de Medicina. Presidió el Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica (INSERM). Recibió el Doctorado Honoris Causa de numerosas universidades extranjeras (Innsbruck, Lieja, Lisboa, Lovaina, Mendoza, Salónica, Santiago, Sherbrooke, Sofía, Río de Janeiro y de la Universidad de la Republica, en Uruguay) a cuyos profesionales había formado en el Saint Louis.^{35,36,37}

Escribió numerosos libros de medicina, filosofía y poesía, fue electo a la Academia Francesa en 1975 y en 1983, fue nombrado presidente del Comité Consultivo Nacional de Ética de la Vida y la Salud.

Jean Bernard agrupó, en el Hospital Saint Louis, a los mejores hematólogos de la época, como Jean Dausset, premio Nobel de Medicina en 1980 por sus trabajos de histocompatibilidad, George Mathé que realizó en 1956 los primeros trasplantes con quimera estable, Eliane Gluckman que llevó a cabo los primeros trasplantes con células de sangre de cordón umbilical, Tanzer inventor del trocar de biopsia que lleva su nombre, entre otros.

Reforzó el papel de la biología y estadística en la práctica de la Hematología, fue precursor en el desarrollo de los tratamientos protocolizados, en conjunto con los grupos americanos y británicos, en el decenio de 1960. Formó parte del grupo de los llamados nuevos clínicos, que impulsaron la biomedicina que integraba: clínica, biología, inmunología, investigación, estadística, que extendió su influencia en el mundo de la época.³⁴

Profesor doctor Jacques-Louis Binet

Jacques-Louis Binet fue profesor y jefe del servicio de Hematología del Hospital Pitié-Salpêtrière desde 1969.

Presidente del Comité de Ética del mismo hospital. Fue interno de los Hospitales de París en 1955, Medalla de Oro de su promoción. Es Profesor Emérito de la Facultad de Medicina de París VI desde 1999 y secretario perpetuo de la Academia Nacional de Medicina. Presidente de la fundación contra la leucemia desde 1996. Desde 1975 su principal interés fue la leucemia linfocítica crónica, en 1979 describió uno de sus principales sistemas de estafificación. La clasificación de Binet³⁸ fue el centro del primer encuentro de trabajo sobre leucemia linfocítica crónica en 1979 (IWCLL). Desde entonces, fue copresidente del grupo y presidente del Grupo Cooperativo Francés de Leucemia Linfocítica Crónica. Compartió la hematología con el arte, fue Profesor de la Escuela del Louvre desde 1981, encargado del curso de arte contemporáneo. Fue presidente de la Asociación Espiritualidad y Arte desde 1997, miembro del consejo de administración del Museo Nacional de Arte Moderno.

Profesor doctor Meyer-Michel Samama

El Hospital Hôtel Dieu fue de los primeros hospitales de París fundado en 1651 por Saint Landry, entre sus médicos contó con destacados profesionales como: Bichat, Dupuytren, Dieulafoy y Trousseau. El profesor Meyer-Michel Samama se graduó en las facultades de medicina y farmacia en París en 1968. Es Profesor Emérito de Hematología del Hôtel-Dieu, Universidad de París VI, fue Director del Departamento de Hematología del Hospital Hôtel Dieu. Es miembro del Comité Norte Americano de consenso sobre tratamiento antitrombótico, corresponsal de la Academia Nacional Francesa de Farmacia. Tiene numerosas publicaciones de patología de la hemostasis y trombosis³⁹ en particular sobre trombofilias hereditarias y terapéutica antitrombótica. Es profesor *Honoris causa* de la Facultad de Medicina de Montevideo.

Profesor doctor Roberto De Bellis, profesor doctor Guillermo Dighiero

La Escuela Francesa tuvo un papel primordial en el desarrollo de la medicina, y en particular de la hematología en el país. Fue así que en el decenio de 1970 un grupo de médicos encabezados por los doctores Roberto De Bellis y Guillermo Dighiero marcharon al viejo mundo, para completar su formación en diferentes centros de Francia.

El doctor De Bellis fue alumno del profesor Jean Bernard en el Hospital Saint Louis de París. En el área de

investigación trabajó en el Centro Hayem con los doctores Ive Najean y Marc Goulard, en la determinación de enzimas del glóbulo rojo y en las alteraciones producidas por la variación de la concentración de cobre plasmático.^{40,41} Siguiendo esta línea de investigación obtuvo el primer Premio del Concurso Centenario de la Facultad de Medicina, en 1976, con el trabajo titulado: “Un Nuevo Factor Causal de Anemia en las Linfopatías Tumorales” (Figura 1), publicado en *Anales de la Facultad de Medicina* en 1978.⁴²⁻⁴⁵ Trasmirió sus conocimientos clínicos y tecnológicos a sus alumnos en la Clínica Médica A. Fue internista, profesor adjunto y Agregado de Clínica Médica y del Departamento de Medicina. Completó su formación como hematólogo en Francia, Japón y Estados Unidos. Fue el fundador de la Cátedra de Hematología en 1980.

El doctor Guillermo Dighiero fue alumno del profesor JL Binet en el Hospital Pitie-Salpetrière. Fue Jefe de Clínica y profesor adjunto en el servicio de Semiología dirigido por el profesor Jorge Boutón. En el área de laboratorio se inició como practicante en el Hospital Pedro Visca donde trabajó con Nelly Temesio. Viajó como becario a Francia a principios del decenio de 1970 y emigró en 1974, donde permaneció casi 30 años. Durante ese periodo fue profesor asociado de la Facultad de Medicina de París VI, se desempeñó en el servicio del profesor J L Binet. Posteriormente pasó al Instituto Pasteur de París, donde fue director del Instituto de Inmuno-hematología e Inmunopatología. El doctor Dighiero, a igual que su maestro, el profesor Binet, dedicó gran parte de su trabajo a descifrar los misterios del linfocito, pasión que ha mantenido

hasta nuestros días y que lo llevó a realizar importantes aportes al campo de la clínica e investigación en leucemia linfocítica aguda.⁴⁶⁻⁵⁰ Desde París continuó apoyando el desarrollo de la especialidad en Uruguay, en especial al servicio de Hematología del Hospital Maciel y facilitó la capacitación de numerosos médicos hematólogos, en Francia, caso de los doctores Agustín Davezies y Raúl Gabús, entre otros. Fue promotor y director del Instituto Pasteur, que inauguró su filial en Montevideo, en el 2006. Logró reunir en el mismo a un grupo de investigadores de primer nivel, abriendo un campo de estudio fundamental para el Uruguay y la región.

Cuando los doctores Roberto De Bellis y Guillermo Dighiero retornaron al país luego de su primer viaje a Francia, traían consigo un importante bagaje de conocimientos y nuevas tecnologías. Ellos fueron, sin duda, los principales.

Profesores R. De Bellis y G. Dighiero

Impulsores de la Hematología moderna en el país. Trabajaron con el doctor De Bellis en la Clínica Médica A, donde aprendieron a realizar los primeros mielogramas, con el trocar de Jamshidi, las biopsias de médula ósea con el trocar de Tanzer y a mirar las primeras láminas. El doctor Dighiero hizo lo propio en la Clínica Semiológica y enseñó estos procedimientos a los doctores Enrique Bodega y Ana María Otero. Hasta ese momento no se realizaban en el país biopsias con trocar. Había empezado la incorporación de las técnicas de diagnóstico a la Clínica Médica que serían indispensables en la formación de los nuevos hematólogos clínicos. El grupo se reunía semanalmente para estudiar las láminas de sangre y médula ósea de los pacientes que llegaban a la Unidad de Quimioterapia de Leucemias y Linfomas Malignos a la que asistíamos como representantes de las respectivas Clínicas Médicas (Figura 2). Éste no fue un proceso aislado en el mundo: la Hematología Clínica había crecido como especialidad independiente. Hacía más de 20 años que se habían comenzado a formar sociedades científicas de hematólogos, con el fin de impulsar la especialidad e intercambiar experiencias clínicas y básicas. La Sociedad Internacional de Hematología (ISH) se fundó en 1946 y se realizó el primer congreso en 1948. La Sociedad Americana de Hematología (ASH) realizó el primer congreso en 1958. En 1960 se iniciaron los primeros estudios estadísticos protocolizados con participación de Francia, Inglaterra y Estados Unidos en leucemias agudas. Se empezó a hablar

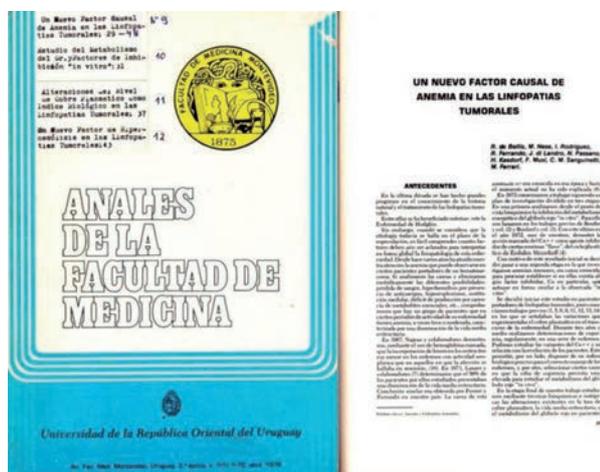


Figura 1. Anales de la Facultad de Medicina (1978).

del grupo latinoamericano de Hemostasias y Trombosis (CLAHT) que hizo su primera reunión en Cuba, en 1973, y se fundó oficialmente en Caracas, en 1976.

La estrecha cooperación franco-uruguaya que existía en la época a la que habían contribuido destacados docentes de la Facultad de Medicina, como el profesor Diamante Bennati, primer presidente de la Sociedad de Hematología del Uruguay, permitió que apoyados por estos dos pioneros, otros médicos jóvenes que recién habíamos aprobado el concurso de grados dos de Clínica Médica (Figura 3) marcháramos a formarnos en el área hematológica en sus principales centros hospitalarios. Fue así que becada por el Gobierno de Francia, concurrí en 1975-1976 al Hospital Saint Louis de París. Allí tuve la oportunidad de continuar mi formación clínica con el profesor Jean Bernard y de ver los primeros trasplantes con la doctora Eliane Glukman. En el área de investigación trabajé en el Centro Hayem con los profesores Ive Nagean y Marc Goulard, estudiando las hemoglobinas normales y patológicas y las enzimas eritrocitarias.⁵¹⁻⁵³ Asistí, además, invitada por el doctor Dighiero, que ya estaba radicado en Francia, al Servicio del profesor J L Binet en el Centro Hospitalario Pitie-Salpetriere para

<p>UNIDAD DE QUIMIOTERAPIA DE MONTEVIDEO PARA LAS LEUCEMIAS Y HEMATOSARCOMAS Costa Rica 2066 - 501367.</p> <p>HOSPITAL DE CLINICAS DR. MANUEL QUINTELA</p> <p>INTEGRANTES DE LA UNIDAD DE TRATAMIENTO DE MONTEVIDEO</p> <p>CLÍNICA MÉDICA 1: Prof. C. OEHNINGER: Dr. E. Lasalvia/ Dr. A. Viola/ Dr. C. Garbino</p> <p>CLÍNICA MÉDICA A: PROF. M. FERRARI: Dr. R. De Bellis/ Dra. M. N. De Tavella/ Dra. M. Nese.</p> <p>CLÍNICA SEMIOLÓGICA D PROF. J BOUTON: Dr. G. Dighiero/ Dr. E. Bodega/ Dra. A. Otero.</p> <p>CLÍNICA MÉDICA 2 PROF. A MORQUIO: Dr. I. M. Musé/ Dr. E. Nuñez/ Dr. A Paz.</p> <p>CLÍNICA MÉDICA PROF. MALOSETTI: Dra. L. Gherzi</p> <p>CLÍNICA PEDIÁTRICA P. VISCA PROF. PORTILLO: Dra. R. Goluboff De Milles/ Dra. A. Olivenstein De Ríos / Dr. Daniel Pieri.</p> <p>CLÍNICA PEDIÁTRICA H. PEREIRA ROSSELL PROF. D. FONSECA: Dr. J. Lorenzo/ Dr. N Temesio/ Dr. W. Giguens.</p> <p>INSTITUTO DE RADIOLOGÍA DEL H. P. ROSSELL Director R. Parada: Dr. F. Leborgne, Dr. J.H. Leborgne, Dr. L. Bartocci.</p> <p>SERVICIO DE RADIOTERAPIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA Prof. H. Kasdorf: Dr. T. Vazquez, Dra. P. Schroeder.</p> <p>SERVICIO DE PEDIATRÍA "C" DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, HOSPITAL PEDRO VISCA Jefe DR. H. MOURIGAN: Dra. Gloria Ruocco.</p> <p>SERVICIO DE PEDIATRÍA "B" DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, HOSPITAL PEDRO VISCA Jefe DR. M.E. MANTERO</p>

Figura 2. Integrantes de la Unidad de Quimioterapia.

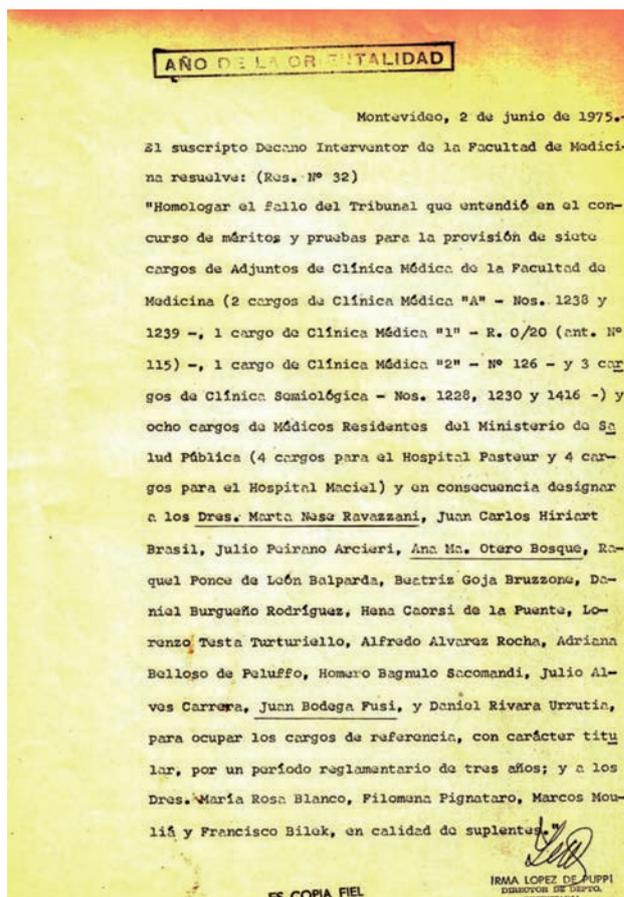


Figura 3. Concurso de Clínica Médica G2.

formarme en el área de citología hematológica⁵⁴⁻⁵⁸ y sus técnicas de estudio (Figura 4).

Un año más tarde, en 1977-1978, viajé la doctora Ana María Otero y el doctor Enrique Bódega. La doctora Otero concurrió al Hospital Hôtel Dieu, uno de los hospitales más antiguos de París. El Director del Servicio de Hematología era el profesor Meyer Michel Samama, que además de clínico, era diplomado en farmacia y experto en las técnicas de laboratorio del área de hemostasis y trombosis. Fue con el doctor Samama que la doctora Otero inició su formación clínica y de laboratorio, en esta rama de la hematología que sería el hilo conductor fundamental de su futura carrera. El doctor Bodega siguió los pasos del doctor Dighiero y concurrió al Hospital Salpetrière. En el área clínica sus estudios versaron fundamentalmente en patología linfocitaria y en el laboratorio se interesó por las nuevas técnicas citoquímicas,⁶¹ poco conocidas en esa época en



Figura 4. 1976 JL Binet, M Nese, G Dighiero

nuestro país. En 1978-1979 concurren el doctor Jorge Di Landro y la doctora Alicia Magariños, su objetivo en el área de investigación fue el estudio de cultivos de tejidos en el Centro Hayem del Hospital Saint Louis.

Todo el grupo pudo aplicar los conocimientos adquiridos en Francia, en sus servicios de origen, contribuyendo a difundir la especialidad en el país.⁶²⁻⁶⁸ Poco tiempo después integraríamos la plantilla de hematólogos honorarios del Curso de la Escuela de Graduados que se inició en mayo de 1980 en el Hospital Maciel. Cinco meses después formamos el primer grupo docente de la cátedra de Hematología, que comenzó a funcionar en el piso 8 del Hospital de Clínicas.⁶⁹⁻¹¹⁵ El doctor Dante Tomalino cedió la sala 6 del piso 8 del servicio de Semiología, para que funcionara el nuevo servicio de Hematología.

Fundación de la Sociedad de Hematología

La Sociedad de Hematología del Uruguay se fundó en 1972, nosotros tuvimos el privilegio de concurrir a la reu-

nión fundacional que se realizó en el servicio de Pediatría del Hospital Pereira Rossell. Esta institución, próxima a cumplir 40 años, dio sus primeros pasos, integrada a las Clínica Médica, Pediatría y al Laboratorio. El primer presidente de la Sociedad fue el profesor Diamante Benati,¹¹⁶ profesor de Fisiología de la Facultad de Medicina. Este docente e investigador excepcional realizó parte de su formación en Francia en la Cátedra de Fisiología del profesor Lopicque, en la Sorbona. Fue nombrado en 1930 “Ancien élève de l’ Ecole d’ Hautes Etudes” de París, en 1958 “Officier de la Légion d’ Honneur” y en 1962 Profesor Honoris Causa de la Universidad de París a propuesta del Decano de la Facultad de Medicina profesor León Binet y en 1972 se le otorgó el título de Miembro Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de París. Su trayectoria en la Sociedad fue muy breve porque falleció en el año 1973.

En 1976 asumió la Presidencia el entonces profesor agregado doctor Roberto De Dellis. Son testigos de esta época numerosos trabajos.^{22, 28, 29, 31, 41-45}

1976 JL Binet, M Nese, G Dighiero

La nómina de Presidentes de la Sociedad 1972-2011 se reproduce en la Figura 5.

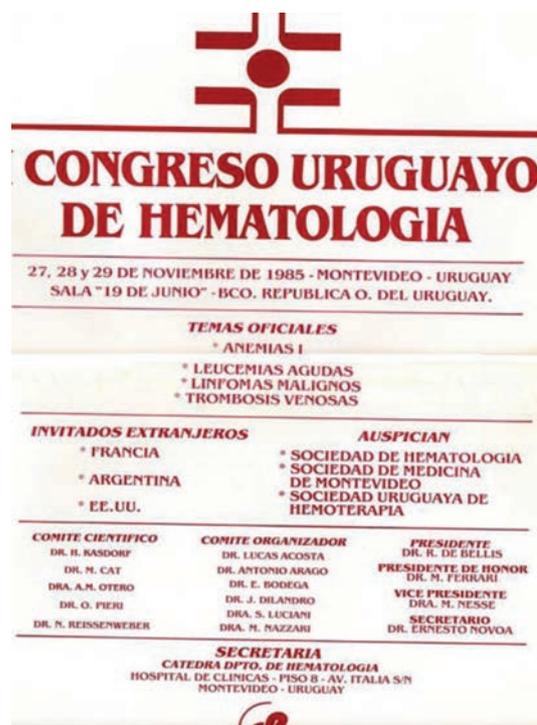


Figura 5. 1er Congreso Uruguayo de Hematología (1985).

Presidentes de la Sociedad de Hematología del Uruguay (Figura 5)

Presidentes de los Congresos de la Sociedad de Hematología (Figura 7)

1972– 2011

1985-2011

1972 – 1976 doctor Diamante Bennati

1985 Roberto de Bellis

1976 – 1980 doctor Roberto De Bellis

1987 Martha Nese

1980 – 1984 doctor Enrique Bódega

1989 Enrique Bódega

1984 – 1988 doctora Ana María Otero

1991 Ana María Otero

1988 – 1992 doctora Martha Nese

1993 Roberto De Bellis

1992– 1995 doctor Jorge Di Landro

1995 Ana García

1995 – 1997 doctor Carlos Dau

1998 HEMASUR Daniel Pieri

1997 – 1999 doctor Daniel Pieri

2000 Raúl Gabús

1999 – 2001 doctora Alicia Ceres

2002 Elvira Gossio

2001 – 2003 doctora Elvira Gossio

2004 Alicia Magariños

2003 – 2005 doctora Alicia Magariños

2007 “ISH 2007” Martha Nese

2005 – 2007 doctor Pablo Muxí

2009 Pablo Muxí

2007 – 2009 doctor Raúl Gabús

2011 “Highlights of ASH” Raul Gabús

2009– 2011 doctora Lina Foren

En 1985 se realizó el Primer Congreso de la Sociedad de Hematología del Uruguay, (Figura 6) presidido por el profesor De Bellis. El Presidente de Honor fue el profesor Manlio Ferrari. Hasta ese momento se realizaban en la Sociedad reuniones científicas con presentación de trabajos, a partir de 1985 se comenzaron a realizar los congresos en forma regular cada dos años. Con eso se logró difundir la especialidad y promover la formación y el intercambio científico

La nómina de presidentes de los congresos hasta la fecha, la podemos observar en la (Figura 6). Sin duda la creación de la Cátedra de Hematología dio un gran impulso al desarrollo de la Sociedad. La realización de

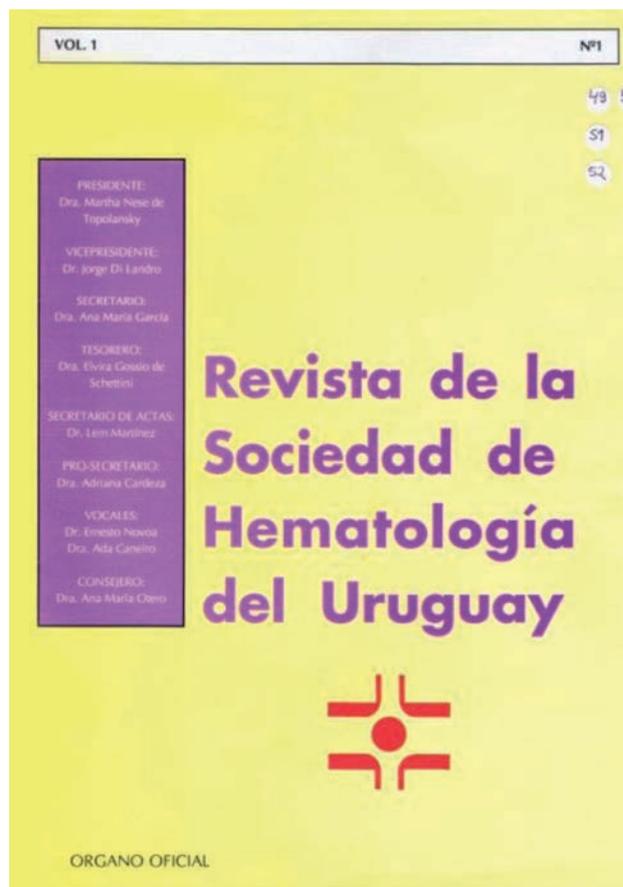


Figura 6. Primera Revista SHU (1990).



Figura 7. ISH 2007 Uruguay.

Cuadro 1. Presidentes de la Sociedad de Hematología de Uruguay.*1972–2011*

1972 – 1976 Dr. Diamante Bennati
 1976 – 1980 Dr. Roberto De Bellis
 1980 – 1984 Dr. Enrique Bódega
 1984 – 1988 Dra. Ana María Otero
 1988 – 1992 Dra. Martha Nese
 1992– 1995 Dr. Jorge Di Landro
 1995 – 1997 Dr. Carlos Dau
 1997 – 1999 Dr. Daniel Pieri
 1999 – 2001 Dra. Alicia Ceres
 2001 – 2003 Dra. Elvira Gossio
 2003 – 2005 Dra. Alicia Magariños
 2005 – 2007 Dr. Pablo Muxí
 2007 – 2009 Dr. Raúl Gabús
 2009– 2011 Dra. Lina Foren

Cuadro 2. Presidentes de los congresos de la Sociedad de Hematología.*1985–2011*

1985 Roberto de Bellis
 1987 Martha Nese
 1989 Enrique Bódega
 1991 Ana María Otero
 1993 Roberto De Bellis
 1995 Ana García
 1998 HEMASUR Daniel Pieri
 2000 Raúl Gabús
 2002 Elvira Gossio
 2004 Alicia Magariños
 2007 ISH 2007 Martha Nese
 2009 Pablo Muxí
 2011 Highlights of ASH Raul Gabús

congresos regulares permitió un importante intercambio académico con los principales referentes internacionales en la materia. Participaron en estos congresos figuras destacadas de la región, Europa y Estados Unidos. Mencionamos entre otros a Hillard Lazarus, George Santos, Peter Wiernik, Mary Horowitz, Emilio Montserrat, Jesús

Cuadro 3. Primeros integrantes de la Cátedra de Hematología.

Profesor doctor Roberto De Bellis
 Profesoras agregadas: doctoras Ana María Otero, Martha Nese
 Profesores adjuntos: doctores Enrique Bodega, Alicia Ceres, Jorge Di Landro
 Asistentes: doctores Lina Foren, Ana García, Ernesto Novoa, Cristina Pons

Cuadro 4. Integrantes de la Cátedra de Hematología 1980-2011.**Profesores**

1980 - 2003 Roberto De Bellis
 2004 - 2008 Martha Nese
 2009. Lilian Díaz

Profesores Agregados

1980- 2004 Martha Nese, Ana María Otero
 2005 – 2009 Lilian Díaz, Pablo Muxí
 2010 Hugo Isaurralde, Cecilia Guillermo

Profesores Adjuntos

Por orden cronológico desde 1980 a junio 2011, Enrique Bódega, Alicia Ceres, Jorge Di Landro, Daniel Pieri, Agustín Dabezies, Ana García, Ernesto Novoa, Cecilia Guillermo, Pablo Muxí, Silvia Pierri, Lilian Díaz, Hugo Isaurralde, Juan Zunino

Asistentes

Por orden cronológico desde 1980 a junio 2011, Ana García, Lina Foren, Ernesto Novoa, Cristina Pons, Alicia Magariños, Adriana Cardeza, Lem Martínez, Raul Gabús, Susana Grinberg, Cecilia Guillermo, Pablo Muxí, Silvia Pierri, Lilian Díaz, Hugo Isaurralde, Ana Luz Rojo, Ana Galán, Juan Zunino, Cecilia Carrizo, Inés Sevrini, Fernando Correa, Andrea Díaz, Gledys Bufano, Virginia Costa, Mariana Stevenazzi, Gabriela De Gálvez, Laura Topolansky, Gabriel Borelli, Sebastian Galeano, Isabel Moro, Eloisa Riva, Francis Kerscherman, Alejandra Rocca. Interinos. Patricia Kollar, Carolina Oliver

Residentes

1977-2011: Carolina Oliver, Carolina Sosa, Carolina Córdoba, Mariana Lorenzo, Regina Guadaña, Adriana Peixoto. Hospital Maciel: 2009-2011 Cristina Otero, Jimena Janssen, Jennifer Sauer

San Miguel, Jean D Rain, Michel Jamra, Silvia Brandalisi, Ricardo Pasquini, Raúl Altman, Benjamín Koziner, Santiago Pavlovsky. Así como referentes uruguayos que estaban radicados en la época en el extranjero como los doctores Guillermo Dighiero y José Luis Pico. En 1987 presidimos el 2do Congreso de la Sociedad de Hematología y el Primer Curso de Enfermería especializada en Hemato-Oncología (117). Los Presidentes de Honor fueron Manlio Ferrari, Nelly Temesio y Ezequiel Núñez. El congreso fue precedido por las Primeras Jornadas Científicas

del interior de la República, estas se realizaron en Florida, Durazno y Maldonado. En 1989 se realizó el Primer Curso (Figura 5) y Congreso Uruguayo de Hematología sobre Normatización de Técnicas Hematológicas, en el que se consideró: el control de calidad en hematemetría manual y automatizada, técnicas básicas de hemostasis, técnicas citoquímicas y anticuerpos monoclonales en hematología.

En 1990 se publicó la primera revista de la Sociedad de Hematología del Uruguay (Figura 6). En la misma se abordaron distintos temas de la especialidad: hemato-oncología, trasplante, patología trombótica, citomorfología, tratamientos de soporte en el paciente inmunodeprimido. El Prof Ferrari se refirió a algunos los progresos hematológicos de la época (Figura 7). Se contó también con la participación de enfermeras, nutricionistas, asistentes sociales y psiquiatras¹¹⁸⁻¹²¹ integrantes del equipo hematológico. El trabajo de equipo permitió ir afianzando las relaciones internacionales lo que condujo a la realización de eventos primero regionales y luego internacionales. Es así como se realizó en 1998 el “HEMASUR” con la coparticipación de Argentina y Brasil.¹²²⁻¹²³ En el 2007 se realizó por primera vez en Uruguay un congreso mundial de la especialidad, el XXXI Congreso de la Sociedad Internacional de Hematología, “ISH 2007” en Punta del Este (Figura 7) con representantes de 48 países y 1500 participantes.¹²⁴⁻¹³⁵ La Sociedad Internacional de Hematología “ISH” fue fundada en 1946 y su primer congreso se realizó en 1948 en Búfalo Estados Unidos. La Sociedad Internacional de Hematología promueve el desarrollo de la investigación científica y la práctica de la especialidad a nivel clínico y de laboratorio, el intercambio académico, la educación y la estandarización de las técnicas de laboratorio y su nomenclatura. Consta de tres divisiones, la interamericana (IAD) la europea africana (EAD) y la del asiático Pacífico (APD). La Sociedad ha mantenido también un fluido intercambio con la Sociedad Americana (ASH) y Europea de Hematología. Recientemente, en el 2011 se realizaron los “Highlights of ASH” en Punta del Este, organizados en forma conjunta por la Sociedad Uruguaya de Hematología “SHU” y la Sociedad Americana de Hematología “ASH”. La misión del ASH es desarrollar el conocimiento diagnóstico, tratamiento y prevención de las afecciones que afectan la sangre, médula ósea, el sistema inmunológico, hemostático y vascular, apoyando y promoviendo la investigación, la clínica, la educación, y las regulaciones en hematología. La Sociedad Ameri-

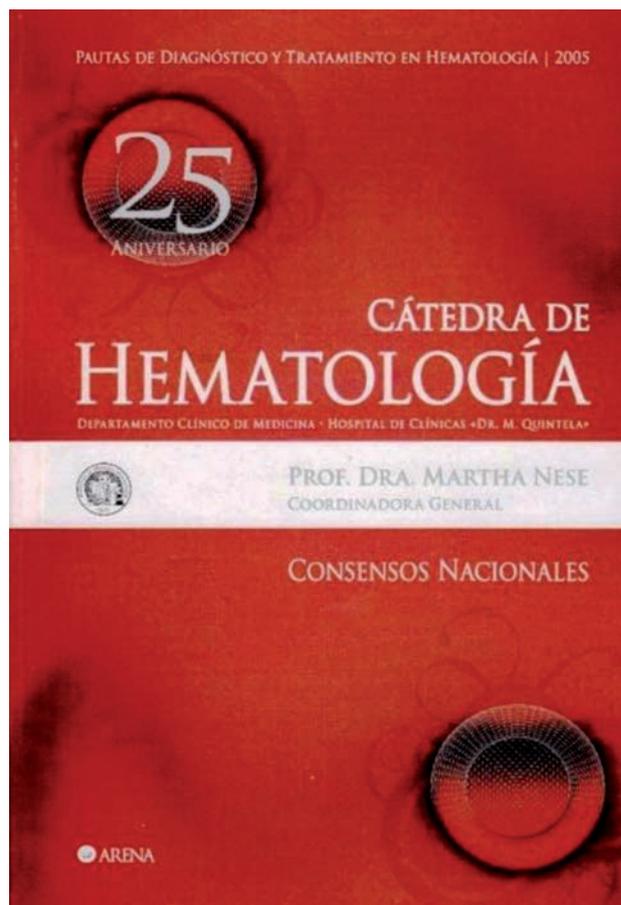


Figura 8. Consensos Nacionales 2006.

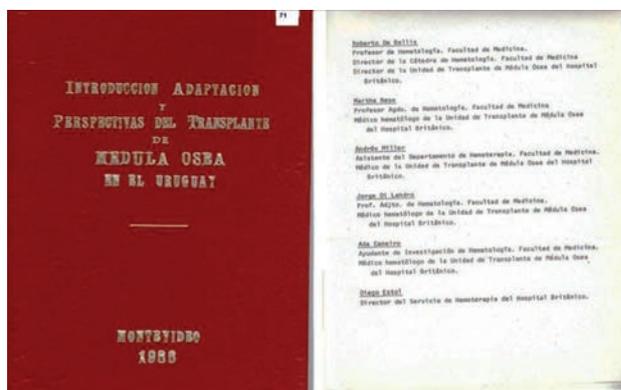


Figura 9. Introducción Adaptación y Perspectiva del trasplante de médula ósea en Uruguay.

cana de Hematología (ASH) se fundó y realizó su primer congreso en 1958.¹



Figura 10. 1987 Gran Premio Nacional de Medicina.



Figura 11. Cátedra de Hematología 2003. 1era fila: Pablo Muxí, Silvia Pierri, Andrea Díaz, Ana María Otero, Roberto De Bellis, Martha Nese. 2da fila: Virginia Costa, Patricia Kollar, Mariana Stevenazzi, Inés Sevrini, Elvira Fernández, Mónica Barac, Gledys Bufano, Eloísa Riva. 3era fila: Santiago Pomoli, Nahir Vera, Nancy Seiler, Fernando Correa.

En 1973 se fundó el primer Banco de Citostáticos, por un convenio Franco-Uruguayo impulsado por los doctores-Guillermo Dighiero y JL Binet y gestionado por la Unidad de Tratamiento de Leucemias y Linfomas, que funcionaba en el Servicio de Radioterapia dirigido, entonces, por el profesor Helmut Kasdorf. Mediante este acuerdo Francia donaba los fármacos necesarios para el tratamiento quimioterápico de linfomas y leucemias con la condición de que el Ministerio de Salud Pública se comprometiera a

mantener en el futuro el suministro de la medicación. Delegados de todas las clínicas médicas y pediátricas de la Facultad de Medicina y del Departamento de Radioterapia, serían los encargados de confeccionar los protocolos de tratamiento, de acuerdo con las pautas internacionales y de controlar la aplicación de los mismos. Con este fin nos reuníamos semanalmente con los representantes del Servicio de Radioterapia, doctores H-Kasdorf y Tabaré Vázquez, los de las Clínicas Médicas del Pasteur y Maciel doctores: Ignacio M Musé, Alberto Viola, Carlos Garbino. Los delegados de la Clínica Médica D, doctores Guillermo Dighiero, Ana M Otero y Enrique Bódega y de la Clínica Médica A, Roberto De Bellis y Martha Nazzari y Martha Nese. En representación del área pediátrica concurrían los doctores: Rosa Goluboff de Milies, Aída Olivenstein, Julio Lorenzo, Washington Giguens y Daniel Pieri. Actuaba como secretario el doctor Miguel Mestre. (Figura 2). Con la Unidad, se iniciaron los primeros tratamientos quimioterápicos protocolizados y los primeros estudios cooperativos inter-clínicos.

Creo que se puede decir sin temor a equivocarse, que ese fue otro de los acontecimientos que impulsó años más tarde a la creación de la Cátedra de Hematología y al Banco de Citostáticos del Instituto Nacional de Oncología, que provee las drogas necesarias para la quimioterapia de todos los centros públicos del país.

1980 Curso de Hematología de la Escuela de Graduados.

El curso de hematología de la Escuela de Graduados se inició en mayo de 1980, los docentes fueron nombrados en forma honoraria hasta que se expidieran los llamados para la creación de la Cátedra de Hematología. El proyecto fue elaborado por el profesor Roberto De Bellis con nuestra colaboración y la del doctor Carlos Ghiggino. En su inicio el curso se implementó en el Hospital Maciel, se trabajaba en forma conjunta con las Clínicas Médicas de la Facultad de Medicina. La internación de los pacientes que requerían aislamiento se realizaba en dos habitaciones que habían sido acondicionadas a tal fin, ubicadas en la Sala Soca. En el entresuelo sobre la misma sala se realizaba el curso teórico práctico.

Creación de la Cátedra de Hematología

La Cátedra de Hematología se creó en octubre de 1980, el profesor Roberto De Bellis, (31.10.1938-31.01.2007) uno

de los grandes impulsores de la Hematología moderna en el país, elaboró el proyecto fundacional de la Cátedra, fue Director de la misma, desde 1980 al 2003. Con la creación de la Cátedra surge una Escuela Hematológica, reconocida a nivel nacional e internacional. Se desarrolló un servicio que cumplió con sus tareas docentes, asistenciales y de investigación con un alto sentido humanitario y técnico. Se impulsó la especialidad en todos sus aspectos, desde los conocimientos básicos hasta la alta tecnología. No importaban los esfuerzos y las dificultades que había que afrontar para lograr desarrollar una hematología integral, al nivel de los países desarrollados. Se le dio gran importancia a la citología como parte de la semiología del paciente hematológico. Se señalaba en el programa de la época que era parte de la formación del hematólogo clínico el estudio de la sangre y órganos hematopoyéticos normales y patológicos. “El estudiante debía poder realizar el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades aplicando las técnicas complementarias de reconocimiento de los elementos formes de la sangre, médula ósea y ganglios linfáticos que son parte integral de la semiología del paciente”. Se pusieron en marcha técnicas de determinación de enzimas y hemoglobinas nunca antes desarrolladas en el país^{51-53,101} pero no eran sólo las técnicas, había que procurarse el material necesario y mantenerlo en forma adecuada, limpieza incluida. Se desarrolló la patología hemato-oncológica, impulsando los tratamientos protocolizados en leucemias^{4-6,93} y linfomas²⁵ y el estudio de sus factores pronósticos, introduciendo el valor de la cupremia⁴⁰⁻⁴⁵ y LDH¹⁰⁵ con este fin, en las linfopatías tumorales. Se jerarquizaron las medidas de soporte, el cuidado de la infección¹³⁶⁻¹⁴⁰, las medidas de aislamiento, la reposición, insistiendo en la importancia del uso de concentrados de glóbulos rojos y de plaquetas de donante único.⁸³ Se impulsó el desarrollo de las técnicas de obtención del material (mielogramas, médula ósea, punciones citológicas) y el estudio de la cito-morfología,^{54-58,71,72,81,96} como base fundamental del diagnóstico y de las nuevas técnicas de tipificación celular. La citoquímica, la citogenética, los estudios moleculares y los anticuerpos monoclonales se fueron incorporando uno tras otro, no escatimando esfuerzos para que los graduados se formaran en esas disciplinas en el país o en el extranjero.^{142,143} Se formó con el correr de los años un equipo multidisciplinario que permitió mejorar la identificación celular y definir factores pronósticos que optimizaron los tratamientos

y el control evolutivo de las hemopatías. Con las bases morfológicas firmes, el equipo logró identificar y publicar los primeros casos de tricoleucosis^{69,70,72} y de leucemia aguda megacarioblástica^{54,103} en el país. Se estimuló el desarrollo y estudio de la patología trombótica y de los trastornos cuagulopáticos.^{22,59,60,144,145} Se participó en estudios cooperativos para optimizar la terapéutica de algunas patologías, como fue el caso del protocolo Montevideo-Baltimore, para el tratamiento del mieloma múltiple.⁸² Con el tiempo se incorporaron nuevas estrategias terapéuticas, en esta entidad, como el uso de los agentes antiangiogénicos y los bisfosfonatos.^{146,147} En la LMC se enfrentaron los aspectos más difíciles, como el tratamiento de la crisis blástica con 5 Azacitidina y VP16.213, drogas que llegaban directamente del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, con la colaboración del profesor Peter Wiernik.⁷⁴ En 1991 iniciamos, como protocolo de la Cátedra, el tratamiento de la fase crónica de la LMC con la combinación de interferón alfa recombinante/ hidroxiaurea, que sustituyó a los tratamientos clásicos y triplicó la expectativa de vida en esta afección.^{12,148,149} Siguiendo esta línea y buscando siempre lo mejor para los pacientes, en el año 2000 el profesor De Bellis nos propuso la participación en el programa de acceso expandido con imatinib, en los pacientes con LMC en fase crónica resistentes al INF, en fase acelerada y blástica, que llevamos adelante con los doctores Pablo Muxí y Cecilia Guillermo.¹⁶ Este plan ha demostrado ser la mejor opción terapéutica en estos pacientes, hasta el momento. En alta tecnología, De Bellis introdujo en el país la técnica de trasplante de médula ósea¹⁵⁰ y fue pionero en la aplicación de agentes antiangiogénicos como la talidomida en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (GVHD), lo que motivó varias publicaciones y presentaciones en el extranjero, antes de que se señalara la importancia de su aplicación en otras patologías, como el mieloma múltiple.^{151,152} También lo fue en el tratamiento de la LLC con análogos de las purinas, como investigador del Instituto Nacional del Cáncer y en la aplicación de anticuerpos monoclonales en los LNH.

El profesor De Bellis llegó a ser profesor De Hematología luego de una importante trayectoria en Medicina Interna, Patología Médica y Citología. Fue alumno de grandes maestros, los Profesores Pablo Purriel, Manlio Ferrari, Pedro Paseyro y Carlos M Sanguinetti. Completó

su formación en el exterior en múltiples centros del más alto nivel. Su primera beca, como ya lo expresáramos, la usufructuó en Francia, en el Servicio de Hematología del Profesor Jean Bernard. Con posterioridad estuvo becado en Japón e Inglaterra. Continuó su formación en EEUU y Europa, a donde concurría asiduamente. Realizó múltiples trabajos de investigación en cooperación con prestigiosos servicios de hematología, destacándose los que realizó con el profesor Peter Wiernik.^{119,124,134} Efectuó más de 200 publicaciones a nivel nacional e internacional.^{4,6,10,22,28,29,31,40-45,66,74,82-86,119,122-129,134,137} Desde la fundación de la Cátedra el profesor De Bellis estuvo acompañado en el equipo de dirección por dos profesoras agregadas, un cargo especializado en hemostasis y trombosis desempeñado por la doctora Ana María Otero y otro desempeñado por nosotros especializado en cito-hematología. Estas orientaciones de los grados 4, se mantuvieron hasta fines de 1980. Los profesores adjuntos inicialmente eran tres, los doctores Enrique Bodega, Alicia Ceres y Jorge Di Landro, a fines de los 90, uno de los cargos pasó al Pereira Rossell. Los asistentes eran los doctores: Lina Foren, Ana García, Cristina Pons y Ernesto Novoa (Figura 12).

Primeros integrantes de la Cátedra de Hematología 1980 (Figura 12) profesor doctor Roberto De Bellis, profesoras agregadas doctoras Ana María Otero, Martha Nese, profesores adjuntos: doctores Enrique Bodega, Alicia Ceres, Jorge Di Landro Asistentes: doctores Lina Foren, Ana García, Ernesto Novoa, Cristina Pons.



Figura 12. Cátedra de Hematología 2004. 1era fila: Silvia Pierri, Martha Nese, Lilian Díaz, Mariana Stevenazzi. 2da fila: Natalia Tejeira, Laura Topolansky, Gabriela De Gálvez, Andrés Desiervo, Mónica Barac. 3era fila: Alejandra Rocca, Isabel Moro, Claudia Moirano, Silvana Chevalier Jorge Sclavi.

El doctor De Bellis tuvo también un papel protagónico en la Sociedad de Hematología del Uruguay de la que fue miembro fundador y Presidente en 1976. Fue también presidente del 1er Congreso Uruguayo de Hematología en 1985. En marzo de 2007 se realizó, en Punta del Este, el primer congreso mundial de la especialidad en el país, correspondiente al XXXI Congreso de la Sociedad Internacional de Hematología “ISH 2007”. De Bellis falleció unos meses antes del congreso del cual fue nombrado Presidente de Honor.

La nómina completa de integrantes de la Cátedra de Hematología desde su fundación se detalla en la (Figura.13)

En 1981 se iniciaron los ciclos anuales de Actualización en Hematología. Se organizaron Cursos, Congresos y Conferencias dirigidos a especialistas en hematología y médicos generales.¹⁵³⁻¹⁵⁸ Numerosos profesores de prestigio internacional visitaron el Servicio. Destacamos a poco tiempo de fundada la Cátedra, la visita de los profesores Ive Najean y M M Samama en 1980 y el Ciclo de Conferencias del profesor Jean Bernard en 1982. Con el correr de los años se fue incrementando el intercambio con otros países europeos y Estados Unidos, concurriendo entre otros los profesores Peter Wiernik, Nicolae Ciobanus, George Santos y Georgia Vogelsang.

En 1983 se realizaron las II Jornadas Rioplatenses de Hemato-oncología en el Hospital de Clínicas.

Luego de la caída de la dictadura, el Consejo de la Facultad de Medicina convalida los cargos del servicio, salvo el cargo de profesor Director G5 y el de profesor agregado G4 con orientación en hemostasis y trombosis, que fueron llamados a concurso de oposición. Al primero se presentaron los doctores De Bellis y Bódega, siendo



Figura 13. Cátedra de Hematología 2004 Laboratorio. Alejandra Rocca, Mariana Estevenazzi, Gabriela De Gálvez, Martha Nese, Silvia Pierri. Laura Topolansky, Monica Barac, Natalia Tejeira, Silvana Chevalier, Lilian Díaz, Andres Desiervo, Jorge Sclavi.

ganador del concurso el profesor De Bellis. En el concurso de G° 4 se presentó la doctora Otero que aprobó y continuó en su cargo.

En 1994 se creó el Servicio de Salud Pública del Hospital Maciel y se designó como Director al doctor Enrique Bodega y como Subdirector al doctor Raúl Gabús. Se designaron como hematólogos clínicos a las doctoras Alicia Magariños, Mercedes Zamora y Elena De Lisa.

En 1995 se organizó el Primer Congreso de la Sociedad de Trasplante de Médula ósea y Progenitores Periféricos de Uruguay y las Primeras Jornadas de Enfermería en Trasplante de Médula Ósea. Ese mismo año la Cátedra apoyó la realización del Congreso del Grupo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis “CLAHT” presidido por la doctora Otero, en Punta del Este.

En 1999 se realizó el “Primer Curso Internacional de Actualización Terapéutica en Hematología”.

En 2002 se realizaron las Jornadas de “Actualización en Trasplante de Médula Ósea” auspiciada por la Cátedra de Hematología, el Hospital Británico y el CITmédula ósea y el primer “Consenso Uruguayo de Síndrome Antifosfolípido del Embarazo” auspiciado por la Sociedad y la Cátedra de Hematología.

La Cátedra de Hematología desde su fundación participó, a través de sus representantes, en las actividades de la Sociedad Internacional de Hematología (ISH), Sociedad Americana de Oncología (ASCO), Sociedad Americana de Hematología (ASH),¹⁵⁹⁻¹⁶³ Asociación Europea de Hematología (enfermedad de Hodgkin), el Grupo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis (CLAHT) y el Registro Internacional de Trasplantes y Sociedad Americana de Trasplantes^{164,165} (CIBMTR/ABMTR) (ASBMT).

El profesor De Bellis cesó por límite de edad en el 2003,¹⁶⁶ nosotros quedamos como responsables del Servicio y en el 2004 se me designa como profesor titular, permaneciendo hasta el 2008 en que cesé por límite de edad.

En el 2009 se designa como profesor titular a la doctora Lilian Díaz.

25 años de la creación de la cátedra de Hematología

Desde el año 2003 se realizaron anualmente las Pautas de Diagnóstico y Tratamiento de las principales afecciones hematológicas con participación de todos los docentes que formaron parte del Servicio desde su fundación. En 2005, al cumplirse 25 años de la creación de la Cátedra, se

realizó con base en las pautas un trabajo multidisciplinario, que culminó con los primeros Consensos Nacionales en Hematología que se publicaron en 2006.^{167,168} Un panel de expertos discutió las pautas en cada módulo.

Ese mismo año se inauguró la nueva sala de Hematología y se logró la informatización del servicio.

En el 2006 se aprobó la Diplomatura en Trasplantes de Médula Ósea y Progenitores Hematopoyéticos. En 2008 se otorgó el título por actuación documentada a 32 hematólogos.

Se logró la extensión horaria de los grados 2, lo que permitió extender la asistencia a los internados y la consulta externa a horarios vespertinos y, con ello, cumplir una meta largamente anhelada por el servicio.

Se aprobó la creación de cargos de residentes para la especialidad y el ingreso al Curso de Hematología mediante la prueba de residentes. La primera residente que ingresó por este nuevo sistema fue la doctora Carolina Oliver en 2007. A partir de 2009 se distribuyen los residentes entre la Cátedra y el Servicio del Hospital Maciel.

En 2007 se inició el programa de terapia celular, impulsado por la doctora Lilian Díaz, actual directora del Servicio, en conjunto con un grupo multidisciplinario de representantes de las distintas Cátedras de la Facultad de Medicina.

De 1980 a 2011, en el curso para graduados, obtuvieron el título de especialistas en Hematología 111 médicos. Se cuenta en la actualidad con hematólogos clínicos en todos los departamentos del país. Podemos ver la nómina completa desde 1980 a la fecha en el Cuadro 5.

1985 Trasplante de médula ósea

En 1985 el profesor De Bellis inició los primeros trasplantes de médula ósea en Uruguay y fue pionero en la región. El equipo de trasplante estuvo integrado por: Martha Nese, Jorge Di Landro, Ada Caneiro y Andrés Miller. Durante diez años los trasplantes se realizaron exclusivamente en el Hospital Británico. En esa época, la cosecha de médula ósea se realizaba en la sala de operaciones con anestesia general. El anestesista era el doctor Walter Bello. Efectuamos con el doctor De Bellis más de 500 punciones en las crestas ilíacas posteriores para obtener en cada una dos o tres mililitros de médula. Se requería recolectar unos 10 mililitros/kilo de peso del paciente, en promedio 500-600 mL, cambiando el sitio de punción. El procedimiento era muy prolongado. A medida que se obtenía el material, el

doctor A Miller filtraba el producto para eliminar grasa y espículas óseas con el filtro descrito por ED Thomas y después los procesaba y guardaba en bolsas para la congelación. Jorge Di Landro y Ada Caneiro cooperaban en el seguimiento de los pacientes durante el internamiento. El paciente permanecía internado en cámara de flujo laminar de 30 a 40 días. En esa época no se conocían los factores de crecimiento y la aplasia posinfusión era muy prolongada, por lo que las complicaciones eran frecuentes. La mortalidad relacionada con el trasplante era de 10 a 15% en el autólogo y de 35 a 40% en el alogénico. En la actualidad, los trasplantes se realizan con progenitores de sangre periférica,¹⁶⁹⁻¹⁷⁴ lo que unido al uso de los factores de crecimiento y a los progresos en las medidas de soporte, hace que la recuperación medular se produzca de 10 a 12 días, la media de internación sea de 20 a 25 días y la mortalidad en el trasplante autólogo sea inferior a 2%.¹⁷⁵⁻¹⁹⁷ En el alogénico clásico, y sobre todo el que se realiza con condicionante de intensidad reducida, la mortalidad descendió a 10%. En 1986 el profesor De Bellis y su equipo de trasplante consiguieron el Gran Premio Nacional de Medicina¹⁴⁹ (Figura 10) por el trabajo denominado “Introducción, adaptación y perspectivas del trasplante de médula ósea en Uruguay” (Figura 9).

Cuando se iniciaron los trasplantes en Uruguay, hacía 30 años que ED Thomas había demostrado que los progenitores medulares podían recuperar la hematopoyesis en humanos al realizar en 1957 los primeros trasplantes alogénicos. Al año siguiente, J Dausset descubrió los primeros antígenos del sistema antígeno leucocitario humano (HLA). Este descubrimiento fue fundamental para poder avanzar en el campo de los trasplantes y condujo a la realización, años más tarde, de los primeros trasplantes alogénicos idénticos relacionados. Ambos recibieron por estos descubrimientos el premio Nobel de Medicina; ED Thomas en 1990 y J Dausset en 1980. A éstos siguieron otros aportes fundamentales. En 1959 NB Kurnick realizó los primeros autotrasplantes en humanos. En 1963 George Mathé logró la primera quimera estable y en 1968 publicó los resultados de los primeros 21 pacientes con trasplante con donante HLA idéntico. En 1978 JM Goldman realizó los primeros trasplantes autólogos con progenitores de sangre periférica. En 1980 RL Powles introdujo la ciclosporina como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (GVHD), lo que marcó el inicio de la era moderna de los trasplantes. En 1989 A Kessinger realizó

los primeros alotrasplantes con progenitores de sangre periférica; la doctora E Gluckman, los primeros trasplantes con células de sangre de cordón umbilical.

En Uruguay, luego de diez años de haberse iniciado los trasplantes en el país y con toda la experiencia internacional acumulada, las autoridades del Ministerio de Salud Pública lo reconocieron como un procedimiento efectivo y potencialmente curativo en una amplia gama de afecciones hematológicas y hemato-oncológicas. En 1995 el procedimiento entró bajo la cobertura del Fondo Nacional de Recursos (FNR), se habilitaron cuatro Institutos de Medicina Altamente Especializada (IMAES) para la realización de los trasplantes: el Hospital Británico, dirigido por R De Bellis, la Asociación Española dirigida por L Castillo y L Martínez, el Hospital Maciel dirigido por E Bodega e IMPASA, bajo nuestra dirección. En 1997, siguiendo la tendencia internacional, los centros comenzaron, en forma progresiva, a obtener progenitores de sangre periférica para la realización de los trasplantes. A partir de 2001 prácticamente todos los trasplantes en el país se realizaron con progenitores de sangre periférica por técnica de aféresis.¹⁹⁸⁻²⁰¹ Esto simplificó el procedimiento, evitó la anestesia general, lo que sumado al avance en las técnicas de soporte y a la incorporación de factores de crecimiento, acortó el periodo de recuperación posinfusión, la media de internación, disminuyó las complicaciones y la mortalidad relacionada con el trasplante.

Diplomatura en trasplante

En el 2006 la Facultad de Medicina aprueba la diplomatura en trasplante de progenitores hematopoyéticos, según el programa presentado por la Cátedra de Hematología. En éste se plantea un trabajo conjunto de la Cátedra con los Institutos de Medicina Altamente Especializada (IMAES) habilitados por el Ministerio de Salud Pública. En 2008 se otorgó el diploma por actuación documentada a 32 hematólogos (Cuadro 6).

Por último, queremos compartir algunas fotos de los integrantes de la Cátedra tomadas en el Anfiteatro del piso octavo del Hospital de Clínicas (Figuras 11-16).

Biografía

Martha Nese Ravazzani nació en Montevideo el 28 de junio de 1943. Se educó en la enseñanza pública. Entró a la Facultad de Medicina en 1962. Contrajo matrimonio



Figura 14. Cátedra de Hematología 2005. 1era fila: Pablo Muxí, Silvia Pierri, Martha Nese, Lilian Díaz. 2da fila: Yanira Miguez, Laura Topolansky, Karen Rettig, Nancy Seiler, Gabriela De Gálvez. 3era fila: Mary Scola, Carlos Chavez, Mónica Barac, Alejandra Rocca, Cristina Otero, Mónica Parodi, Isabel Moro.



Figura 15. Cátedra de Hematología 2006. 1era fila: Pablo Muxí, Silvia Pierri, Martha Nese, Hugo Isaurralde, Lilian Díaz. 2da fila: Claudia Moirano, Sebastián Galeano, Gabriela De Gálvez, Laura Topolansky, Mónica Barac, Alejandra Rocca. 3era fila: Nahir Vera, Yanina Miguez, Natalia Tejeira, Jorge Sclavi, Judith Lipschutz. 4ta fila Nancy Seiler, Carlos Chavez, Elvira Fernández.

con Enrique Topolansky Saavedra en 1967. De esa unión nacieron cuatro hijos: Enrique, Laura, Pablo y Alejandro.

Se graduó en 1973; fue medalla de oro de su generación. Ha sido especialista en Medicina Interna y Hematología, practicante interno, asistente y profesora adjunta de Clínica Médica, profesora adjunta del Departamento de Emergencia, profesora agregada y profesora de Clínica



Figura 16. Cátedra de Hematología 2007. 1era fila: Pablo Muxí, Silvia Pierri, Martha Nese, Lilian Díaz, Nancy Seiler, Hugo Isaurralde. 2da fila: Patricia Kollar, Alberto Vázquez, Eloísa Riva, Francis Kescherman, Gabriela De Gálvez, Isabel Moro, Mariana Stevenazzi, Laura Topolansky. 3ra fila: Carolina Sosa, Judith Lipschutz, Mariana Otero, Carolina Oliver, Alejandra Rocca, Sebastián Galeano.

Hematológica y directora de la Cátedra de Hematología de la Facultad de Medicina de Montevideo (UDELAR).

Es jefa de la Unidad Hematológica y Directora del Centro de Trasplante de Médula Ósea de IMPASA (CITMO), actual Servicio Médico Integral, desde 1995. Fue integrante del primer equipo de trasplante de médula ósea en Uruguay, jefa de la Sección Hematología, directora del Laboratorio Clínico de IMPASA, hematóloga y consultante del CASMU.

Tiene más de 200 trabajos publicados o presentados en congresos nacionales e internacionales. Ha recibido premios y menciones. Formó parte del equipo que ganó el premio Centenario de la Facultad de Medicina de Montevideo en 1976 y el Gran premio Nacional de Medicina 1986. Miembro fundador de la Unidad de Tratamiento de Leucemias y Linfomas Malignos de la Facultad de Medicina. Participó con el profesor doctor R. De Bellis y el profesor doctor C. Ghiggino en el proyecto de creación de la Cátedra de Hematología. Publicó la primera Revista de la Sociedad de Hematología del Uruguay. Realizó el proyecto de diplomatura en trasplante de progenitores hematopoyéticos. Ha participado en varios proyectos de investigación clínica internacionales y multicéntricos.

Recibió beca del gobierno de Francia en 1975-1976 en el Hospital Saint Louis de París, Francia. Fue pasante en el Instituto Gustave Roussy, Villejuif, 1980, en el MSKCC de

Cuadro 5. Graduados 1980-2011¹¹¹

1981. Acosta Lucas, Bodega J Enrique, Cabrera Saturna, Castillo Luis, Ceres Alicia, Dau Jose, Fattoruso Armando, Ferrari Ana C, Ghigginio Carlos, Gossio Elvira, Luciani Nieves, Mancioni Domingo, Moreira Lidia, Nazzari Martha, Nese Martha, Otero Ana María, Pacello Washington, Pieri Daniel, Sere Carlos, Di Landro Jorge.
1983. Novoa Ernesto, Pons Cristina, García Ana, Foren Lina.
1985. Zamora Mercedes.
1986. Murieda Berta, Magnifico Gloria, Magariños Alicia, Piriz Beariz, Martínez Lem.
1987. Piffaretti Susana, Cardeza Adriana.
1990. Bonomi Rossana.
1992. Gabús Raúl, Davezies Agustín.
1993. Susana Grinberg, Castiglioni Mariela, De Lisa Elena, Guillermo Cecilia, Hidalgo Ana, Lizarralde Adelina, Testa Graciela.
1994. Bello Laura, Graña Liliana, Lopez Isabel, Muxí Pablo, Nordeman Gabriela, Pierri Silvia, Rojo Ana Luz.
1996. Sandra Damiano, Galán Ana, Minuti Marcia, Novoa María de Los Ángeles, Uturbey Faride.
1997. Carrasco Beatriz, Virginia Costa, Díaz Lilian, Manzino Andrea, Nieto Verónica.
1998. Baubeta Alberto, Beñaran Beatriz, Bufano Gledys, Pedreira Graciela, Díaz Andrea, Gardiol Natacha, Landoni Ana Inés, Segura Patricia.
2001. Carrizo María Cecilia, Do Campo Osvaldo, Isaurralde Hugo, Zunino Juan, Pages Carolina, Correa Fernando, Gonzalez Marianella, Lamela Sandra, Sevrini Inés.
2002. Topolansky Laura.
2003. Marchetti Nicolás, Martínez Susana, Palermo Cristina, Pomoli Santiago, Rosso Marisa, Stevenazzi Mariana, Touriño Cristina, Villate María, Borelli Walter, De Gálvez María Gabriela, Ferrando Martin, Galeano Sebastián, Kollar Patricia, Lens Daniela.
2004. De Los Santos Patricia.
2005. Desiervo Andrés.
2006. Jordan Ximena, Rettig Karen.
2007. Moro Isabel, Rocca Alejandra, Sclavi Jorge, Tejeira Natalia, Riva Eloísa, Chevalier Silvana.
2008. Parodi Mónica, Vázquez Alberto, Moirano Claudia, Noble Marcelo. 2009. Prado Ana Inés, Germano Ricardo.
2010. Kescherman Francis, Laluz Florencia, Lipschutz Judith, Olivera Ana, Sosa Carolina.

Cuadro 6. Diplomatura en Trasplantes, primeros graduados 2008.

Bello Laura, Bodega Enrique, Borelli Gabriel, Caneiro Ada, Cardeza Adriana, Castiglioni Mariela, De Elisa Elena, Di Landro Jorge, Díaz Lilian, Dufort Gustavo, Ferrando Martin, Foren Lina, Gabús Raúl, Galán Ana, Galeano Sebastián, Guillermo Cecilia, Isaurralde Hugo, Kollar Patricia, Landoni Ana Inés, López María Isabel, Magariños Alicia, Marchetti Nicolas, Minutti Marcia, Muxi Pablo, Nese Martha, Pages Carolina, Pierri Silvia, Stevenazzi Mariana, Topolansky Laura, Uturbey Faride, Zamora Mercedes, Zunino Juan.

Nueva York en 1984, Hospital Clínico de Barcelona, España, en 1985 y en el MDACC de Houston, Texas, en 1990.

Fue miembro de numerosas sociedades científicas nacionales e internacionales; presidente de la Sociedad de Hematología del Uruguay 1988-1992; vice Presidente del Primer Congreso y Presidente del segundo; presidente de la Sociedad Internacional de Hematología (ISH) 2006-2007 y del XXXI Congreso Mundial de la Sociedad Internacional de Hematología ISH 07; National Councilor de la Inter American Division de la International Society of Hematology en 1992-2007 y miembro del Centro Internacional de Investigación de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (CIBMTR).

REFERENCIAS

- 50 years in Hematology. Research that revolutionized patient care. American Society of Hematology 2008;3-31.
- Hematology 2008. Education Program Book. American Society of Hematology. San Francisco California 2008;1-503.
- Bodega E, Digiero G, Otero AM Revisión de los casos de leucemia aguda tratadas entre 1953-1972 en el Hospital de Clínicas de Montevideo. Reunión Conjunta de las Sociedades de Hematología y Oncología. Hospital de Clínicas 1975.
- De Bellis R; Nese M; Di Lando J; Ferrari AC; Fernández A; Pons C; Ferrari M. Enfoque actual de la terapéutica de las leucemias Depto. Hematología Clínica La Prensa Medica Uruguay 1980;3;1:8-12.
- Nese M, Ferrari AC, Di Landro J, Bielawski J, Bogdan M, Magariños A, De Bellis R, Ferrari M. Leucemias agudas. Evolución de 25 casos en protocolo de la Unidad de Quimioterapia. Clínica Médica. "A". 9° Congreso Nacional de Medicina Interna. 1978;244-246.
- De Bellis R, Nese M, Otero AM, Bodega E, Ceres A, Di Landro J, Pons C, Cotic G, Magnifico G. Experiencia en el tratamiento de 63 casos de leucemias agudas del adulto Depto. Hematología Clínica. 2° Jornadas Rioplatenses de Hemato-Oncología. Montevideo 1983;30.
- Díaz A; Topolansky L; Stevenazzi, M; Zunino J; Guillermo C; Díaz L.; Isaurralde H; Perdomo S; Perdomo A; Lavagna G; Nese M. Hematopoietic stem cell transplantation (HCT) for acute myeloid leukemia (AML), Facultad de Medicina, U de la R/ CITMO. XXXI World Congress of the International Society of Hematology "ISH 2007" Punta del Este. Uruguay. 2007;abst 128.

8. Ferrari M; Muxi F; Castiglioni A; Nazzari M; De Bellis R. Leucemia mieloide crónica. Estudio comparativo de los resultados obtenidos con roentgenerapia y busulfán. *Clínica Médica "A"*. *Pren Méd Argent* 1973;60:753.
9. Nese M, De Bellis R, Lavagna G, Foren L, Di Landro J, Noguera Y, Cat M, Lapido G, Ferrari M. Características clínicas y evolutivas de una serie de 107 enfermos portadores de una leucosis mieloide crónica. *Clínica Médica. "A"* 11 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo.1980;322-323.
10. De Bellis R; Nese M; Miller A; Di Landro J; Caneiro A; Estol D. Primeros trasplantes autólogo de médula ósea en el Uruguay. Depto. Hematología Clínica. 17 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1986;167-170.
11. Nese M. Terapéutica de la leucemia mieloide crónica con interferón aislado o en asociación. Experiencia preliminar Depto. Hematología Clínica. *Sangre, Org. Ofic. de la As. Española de Hemat. y Hemot. Zarag. España* 1991; 36(9):419-422.
12. Nese M, De Bellis R, Uriarte R, Di Landro J. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica con alfa interferón e hidroxiurea. Estudio de 30 casos. Depto. Hematología Clínica *Sangre. Org. Ofic. de la As. Española De Hemat. y Hemot. Zarag. España.*1994; 39(3):183-186.
13. Nese M, De Bellis R, Uriarte R, Di Landro J. Alpha Interferon / Hydroxyurea combination. Efficacy of therapy in chronic myelogenous leukemia. Depto. Hematología Clínica *La Revista de Investigación Clínica. XXV Congress of the International Society of Hematology. México.* 1994; abst. 301;262.
14. Nese M. Interferón alfa recombinante en el tratamiento de la LMC Depto. Hematología Clínica. II Seminario Internacional en Hematología 1992.
15. Nese M. Leucemia mieloide crónica. Depto. Hematología Clínica *Gaceta Medica.*1994;2:16-20.
16. Nese M, Guillermo C, Muxi P. STI-571 / Protocolo113, 114,115. Estudio de investigación multicéntrico. IMPASA 2001.
17. Nese M. Leucemia mieloide crónica tratamiento médico Depto. De Hematología Clínica Sociedad de Hematología del Uruguay Educación Medica Continua Montevideo. 2003.
18. Ferrari M, Kasdorf H. Linfopatías tumorales: patología, clínica y tratamiento. Buenos Aires: Instituto de Radiología y Ciencias Físicas, 1957.
19. Ferrari M, De Bellis R, Ferrando R, Nese M, Seré C. Trastornos hematológicos en el anciano *Clínica Médica A. Conferencias Sobre Geriatria Gerontología. Pub. Oficial* 1977;130-158.
20. Salveraglio C, Peirano J, Luz O, Suarez JC, Nese M, Scherchener J, Ferrari M. Disgamglobulinemias no mielomatosas. *Clínica Médica A El Día Médico Uruguayo* 1978;482:31-35.
21. Ferrari M, De Bellis R, Nese M. La Dishemopoyesis medular. Una entidad nueva en el síndrome mieloproliferativo *Clínica Médica A. 11 Congreso Nacional de Medicina Interna Pub. Oficial* 1980;331-333.
22. De Bellis R, Nese M, Di Landro J, Ferrari Ac, Novoa Je, Aguirre B, Ferrari M. Síndrome de coagulación intravascular diseminada, en una población de enfermos portadores de afecciones neoplásicas del aparato digestivo. *Clínica Médica. "A"*. 9º Congreso Nacional de Medicina Interna 1978;174-176.
23. Nese M, Pintos A, De Bellis R, Ferrari M. Liposarcoma de mediastino. *Clínica Médica. "A"*. 9º Congreso Nacional de Medicina Interna. 1978;274- 276.
24. Nese M, Ferrari AC, Fernández A, Noguera Y, De Bellis R, Ferrari M, Lapido G. Manifestaciones hematológicas del LED. *Clínica Médica. "A"*. 10º Congreso Nacional de Medicina Interna. 1979;182.
25. Nese M, Otero A, Ferrari AC, Pons C, Ceres A, Tavella M, Ferrari M. Enfermedad de Hodgkin. Evaluación de un protocolo. *Clínica Médica. "A"*. 10º Congreso Nacional de Medicina Interna 1979;286.
26. Nese M, Ferrari Ac, Lavagna G, Luzardo M, De Bellis R, Lapido G, Ferrari M. LMC su presentación y correlación con el curso evolutivo en nuestro medio. *Clínica Médica. "A"*. 10º Congreso Nacional de Medicina Interna. 1979;297.
27. Nese M, Ferrari Ac, De Bellis R, Rodríguez Barrios R, Ferrari M. Localización oftálmica de la Enfermedad de Hodgkin. *Clínica Médica. "A"* *La Prensa Méd. Uruguaya. Asoc. Med. del Urug.* 1980;3:41-42.
28. De Bellis R, Nese M, Di Landro J, Pons C, Nuñez L, Noguera Y, Lavagna G, Foren L, Lapido G, Ferrari M. El síndrome mieloproliferativo en nuestra experiencia *Clínica Médica. "A"*. 11 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo. 1980;325-327.
29. De Bellis R, Nese M, Foren L, Lavagna G, Visca P, Cat M, Lapido G, Ferrari M. Estudio de 21 casos de Poliglobulia Rubra Vera en nuestro país. *Clínica Médica. "A"*. 11 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1980;328-330.
30. Nese M, De Bellis R, Di Landro J, Nuñez L, Pons C, Lapido G, Ferrari M. Un tipo inhabitual de presentación de la mielofibrosis con metaplasia mieloide agnogenica, La forma subaguda. *Clínica Médica. "A"*. 11 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1980;352-354.
31. De Bellis R, Nese M, Di Landro J, Pons C, Otero A, Navarrete H, Vaglio A, Estrugo R, Ferrari M. Leucemia aguda y cloroma Depto. Hematología Clínica. XII Congreso Nacional de Medicina Interna Pub. Oficial 1981;95-98.
32. Turnes AL, Petruccelli D. Personalidades médicas. SMU 2007.
33. Acosta Lucas. Pedro Paseyro. En: Médicos Uruguayos Ejemplares II. Prof. Dr. Horacio Gutiérrez Blanco 1989;435-438.
34. Rigal Christelle S. Neo-Clinicians, clinical trials, and the reorganization of medical research in Paris Hospitals after the Second World War: The trajectory of Jean Bernard. *Med Hist.* 2008; 52(4):511-534.
35. Pavlovsky A. Fundación para combatir la leucemia "FUNDALEU". Historia. Santiago Pavlovsky 1956-2010.
36. C. Rozman. Breve historia de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) y algunas reflexiones para el futuro *Haematologica* 2008;93:67-76.
37. Milone J H. Memorial Lecture. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011;33(1)85.
38. Binet, J. L., Leporrier, M., Dighiero, G., Charron, D., Vaugier, G., Beral, H. M., Natali, J. C., Raphael, M., Nizet, B. And Follezzou, J. Y. A clinical staging system for Chronic Lymphocytic Leukemia. Prognostic significance. *Cancer*, 1977;40:855-864.39. Samama Mayer Michele, Elalamy Ismeil, Jacqueline Conard Antoineachkar, Hémorragies et Thromboses: Du diagnostic aux traitements. 2do ed. Masson 2009.
40. De Bellis R, Boulard M, Nese M, Kasdorf H, Ferrari M. Considerations about cooper concentration in the plasma of patients with lymphoma. *Clínica Médica A. International Congress of Lymphology Bs. As. Argentina.* 1975; Abst. 163.
41. De Bellis R, Boulard M, Nese M, Rodríguez C, Sanguineti CM, Kasdorf H, Ferrari M. Serum cooper level as a biological index in patients with Hodgkin's disease and malignant lymphoma *Clínica Médica A. The 16th International Congress of Hematology. Kyoto-Japan.* 1976; abst. 5-79,231.

42. De Bellis R, Nese M, Rodriguez I, Ferrando R, Di Landro J, Passano N, Kasdorf H, Muxi F, Sanguinetti CM, Ferrari M. Un nuevo factor causal de anemia en las Linfopatías Tumorales. Clínica Médica. "A" Anales de la Facultad de Medicina. Universidad de la Republica. Montevideo. 1978;1:29-30.
43. De Bellis R, Nese M, Rodriguez I, Ferrando R, Di Landro J, Passano N, Kasdorf H, Muxi F, Sanguinetti CM, Ferrari M. Estudio del metabolismo del glóbulo rojo y factores de inhibición "In Vitro" Clínica Médica. "A". Anales de la Facultad de Medicina. U de la R Mont. 1978;1:31-36.
44. De Bellis R, Nese M, Rodriguez I, Ferrando R, Di Landro J, Passano N, Kasdorf H, Muxi F, Sanguinetti CM, Ferrari M. Alteraciones del nivel de cobre plasmático como índice biológico en las Linfopatías Tumorales Clínica Médica. "A". Anales de la Facultad de Medicina. U de la R Mont.1978;1:37-42.
45. De Bellis R, Nese M, Rodriguez I, Ferrando R, Di Landro J, Passano N, Kasdorf H, Muxi F, Sanguinetti Cm, Ferrari M. Un nuevo factor de hiperhemolisis en las Linfopatías Tumorales Clínica Médica. "A". Anales de la Facultad de Medicina. U de la R Montevideo.1978;1:43-48.
46. Dighiero G, Hamblin T.J. Chronic Lymphocytic Leukemia. Lancet 2008;371:1017-1029.
47. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps T.J. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of CLL: A report from the International Workshop on CLL Updating The National Cancer Institute-Working Group. Blood, The Journal of The American Society Of Hematology 2008;111: 5446-5456.
48. Dighiero G. Monoclonal B-Cell Lymphocytosis: A highly frequent pre-malignancy. New England Journal of Medicine 2008;359:638-639.
49. Dighiero G. CLL Biology and prognosis. Hematology the Education Program of the American Society of Hematology 2005;278:84.
50. Dighiero G. Unsolved issues in CLL. Biology and management. Leukemia 2003; 21:2385-2391.
51. Nese M, De Bellis R, Otero A, Bodega E, Ceres A, Di Landro J. Alteraciones enzimáticas y hemoglobínicas en el curso de las dishemopoyesis medulares. Depto. Hematología Clínica VI Congreso Argentino de Hematología. Mendoza, Arg. 1981; abst. C 33.
52. Nese M. Hemoglobinas hemoglobinopatías y sus métodos de estudio Depto. Hematología Clínica Monografía:1980.
53. Nese M, Magnifico G, Di Landro J, De Bellis R. Las hemoglobinopatías en nuestro medio Depto. Hematología Clínica 16 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1985; 397- 399/ Sangre Org. Ofic. de la As. Española de Hemat. y Hemot. Zarag. España 1988; 33(4): abst. 328.
54. Nese M, Novoa E, De Bellis R. Leucemia megacarioblástica. Primeros casos en nuestro país. Depto. Hematología Clínica. 14 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1983; 283.
55. Nese M, Otero AM, García A, Di Landro J, Bodega E, De Bellis R. Leucemia aguda con una variante excepcional de inclusión citoplasmática. Depto. Hematología Clínica. 14 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1983;284.
56. Nese M, Otero AM, De Bellis R. Formas morfológicas excepcionales de las leucemias agudas Depto. Hematología Clínica. 2° Jornadas Rioplatenses de Hemato-Oncología Montevideo.1983;3.
57. Nese M, Murieda B, De Bellis R. Citología de los síndromes linfoproliferativos Depto. Hematología Clínica. 1er Congreso Nacional de Hematología. Montevideo 1985
58. Nese M. Cito histopatología del mieloma Depto. Hematología Clínica. 15 Congreso Nacional de Medicina Interna. pub. oficial 1984;52- 57.
59. Otero AM, Ceres A, Restucia J, Torres J, Cotic G; Colamonici G, Rodríguez R; Nese M, Bodega E, De Bellis R. Alteraciones plaquetarias y de la fragilidad capilar en la Diabetes Mellitus. Depto. Hematología Clínica. VI Congreso Argentino de Hematología. Mendoza, Arg. 1981; abst. F 56.
60. Ceres A, Otero AM, Torres J, Cotic G, Colamonici G, Rodríguez R, Nese M, Bodega E, De Bellis R. Factores de riesgo trombótico y Diabetes Mellitus. Depto. Hematología Clínica. VI Congreso Argentino de Hematología. Mendoza, Arg. 1981; abst. A 11.
61. Dighiero G, Bodega E, Mayzner R, Binet J. L. Two new applications of the immunoperoxidase method: cell-by-cell quantitation of surface immunoglobulins and automated recognition of B-Lymphocytes. Blood Cells 1980;6:371-379.
62. Nese M, Sere C, De Bellis R. Anemia megaloblástica en el anciano. Clínica Médica. "A". 3era Reunión Científica de la Asociación Gerontológica del Uruguay 1977:11.7.
63. Nese M, De Bellis R. Magariños A, Viazzi H. Hemólisis aguda Depto. de Emergencia. 3er Curso de Emergencia ed. Of. Lib. Mont. 1978;85.
64. Nese M, Castiglioni AM, De Bellis R, Hernández W, Ferrari M. Síndrome de Evans como manifestación inicial de un carcinoma gástrico Clínica Médica. "A". 1er Congreso Rioplatense Medico Quirúrgico de Urgencia. Montevideo 1978:1;403-409.
65. M Nese, Garcia AM, Novoa E, Diaz L, Beñaran B, Guillermo C, Grimberg S, Isaurralde H, Perdomo S, Perdomo A, Rojo AL, De Bellis R. "Anemias" seminario taller para graduados Depto. de Hematología Clínica Archivos de Medicina Interna 1979.
66. De Bellis R, Nese M, Visca P, Sere C, Vilche J, Lapido G. La insuficiencia medular inducida por cloranfenicol. Clínica Médica 1. Sociedad de Hematología del Uruguay 1980.10.12.
67. Nese M, Ferrari AC, Di Landro J; Bielawski J; Magariños A; Bogdan M; Lavagna G; De Bellis R. Infección y leucemia, una urgencia hematológica Clínica Médica. "A". Depto. de Emergencia Patología de Urgencia Temas de Guardia. As. Argent. Pat. Urg. Bs. As. Argentina, 1981;10;18-30.
68. Nese M Otero AM, Foren L, Colamonici O, Cotic, G, Ceres A, Ferrari M, De Bellis R, Colagenosis eosinofílica diseminada. Clínica Médica. "A". 12 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1981;215- 218.
69. Navarrete H, Alluz MZ, Ceres A, Otero A, Nese M, Colamonici N, Reissenweber N, De Bellis R. Consideraciones en torno a la ultra estructura y la histogénesis de los tricoleucocitos Depto. de Anatomía Patológica. XII Congreso Nacional de Medicina Interna, Pub. Oficial 1981;99-103.
70. Navarrete H, Ceres A, Nese M, Colamonici N, De Bellis R. La biopsia de médula ósea en la leucemia a células peludas (Tricoleucosis) Depto. de Anatomía Patológica. XII Congreso Nacional de Medicina Interna Pub. Oficial 1981;105- 109.
71. Navarrete H, Rodríguez M, Nese M, Pons C, Otero AM, Estrugo R, De Bellis R. Análisis morfológico de un caso de cloroma. Depto. de Anatomía Patológica XII Congreso Nacional de Medicina Interna Pub. Oficial 1981;115-117.

72. Ceres A, Navarrete H, Nese M, Otero A, Colamonici G, Cotic G, De Bellis R Aspectos morfológicos de la tricoleucosis. Depto. Hematología Clínica. 1eras Jornadas Rioplatenses de Onco-hematología, Bs As. Argentina, Pub. Oficial 1981;40.
73. Bodega E, Nese M, Foren L, Colamonici G. La clasificación anatomoclínica de la leucemia linfoide crónica. Depto. Hematología Clínica 1eras Jornadas Rioplatenses de Oncohematología. Bs As. Argentina, Pub. Oficial. 1981;41.
74. Tratamiento de la crisis blástica de la leucemia mieloide crónica con 5 azacitidina y VP 16, 213. Depto. Hematología Clínica De Bellis R, Nese M, Otero AM, Bodega E, Ceres A, Kasdorf H. VI Congreso Argentino de Hematología. Mendoza, Arg. 1981; abst. E 55.
75. Nese, M, Otero, AM, Ceres, A, Foren L, Colamonici O, Navarrete H, De Bellis R. Colagenosis eosinofílica diseminada. Depto. de Hematología Clínica. Sociedad de Hematología del Uruguay. Montevideo 1981.24.7.
76. Cuadros JC, De Bellis R, Nese M, Scasso C, Grasso AM Anemia falciforme y embarazo Clínica Ginecológica B. Archivos de Ginecología y Obstetricia. 30(1)1981;254.
77. Nese M. Leucemia Linfoide Crónica métodos de estadificación y conducta terapéutica. Cát. y Depto. de Hematología Clínica. Segundo Ciclo de Actualizaciones en Hematología, 30, Jul. 1982.
78. Nese Martha. Síndromes mediastinales. Linfomas. Cát y Depto. de Hematología Clínica Curso sobre emergencias oncológicas.1982.
79. Nese M, García A, Pons C, De Franco B, Caneiro A, Magariños A, Murieda B, Di Landro J, Pierri D, Nunes N, De Bellis R. Normalización de los valores hematimétricos en una población de adultos de Montevideo. Depto. Hematología Clínica. 14 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo,1983;294.
80. Nese M. Trombocitopenia. Depto. de Emergencia. Publicación Del VI Curso de Emergencia para médicos del interior 1983.
81. Nese M, Novoa E, De Bellis R. Leucemia megacarioblástica. Cát. y Depto. de Hematología Clínica. Sociedad de Hematología del Uruguay 20 Set. 1983.
82. De Belli R, Muxi F, Cotic G, Magnifico G, Caneiro A, Pons C, Nese M, Otero AM, Kasdorf H Protocolo poliquimioterapico para el tratamiento del mieloma múltiple. Depto. Hematología Clínica.14 Congreso Nacional de Medicina Interna, Pub. Oficial 1983;287.
83. De Bellis R, Nese M, Otero AM, Decaro J. Reanimación hematólogica Depto. Hematología Clínica. 14 Congreso Nacional de Medicina Interna Pub. Oficial 1983;125-135.
84. De Bellis R, Otero AM, Nese M, Bermúdez J, Estol D. Empleo de catéter central a permanencia en el manejo de la quimioterapia a largo plazo. Depto. Hematología Clínica 2° Jornadas Rioplatenses de Hemato-Oncología. Montevideo 1983;22.
85. Ceres A, Cotic G, Otero AM, Nese M, De Bellis R. Participación renal en las leucemias agudas. Depto. Hematología Clínica. 2° Jornadas Rioplatenses de Hemato-Oncología. Montevideo 1983; 20.
86. De Bellis R, Otero AM, Nese M, Bodega E, Di Landro J, Ceres A, García AM, Arraca M. Experiencia de la Cátedra de Hematología del Uruguay en el tratamiento y evolución de 52 caso de Linfoma No Hodgkin. Depto. Hematología Clínica 2 Jornadas Rioplatenses de Hemato-Oncología. Montevideo,1983;33.
87. Nese M, Foren L, De Bellis R. Leucemia mieloblástica aguda y linfoma linfoblástico inicio común. Depto. Hematología Clínica 15 Congreso Nacional de Medicina Interna 1984.
88. Nese M, De Bellis R. Hemolisis aguda Depto. Hematología Clínica. Residencia Médica Hospitalaria Temas de Medicina Interna. 8° Curso de Actualización 1984;81-97.
89. Nese M, De Bellis R. Aplicación de agentes inductores de la maduración asociados a andrógenos y metabolitos esenciales en el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos. Depto. Hematología Clínica. 15 Congreso Nacional de Medicina Interna 1984.
90. Nese M, Costa V, Garcia AM, Stefano B, Stanham J, De Bellis R. Repercusión hematológica de la tuberculosis. Depto. Hematología Clínica. 15 Congreso Nacional de Medicina Interna 1984.
91. Nese M. Linfoma No Hodgkin. Manifestaciones intratorácicas de las enfermedades hematológicas. Depto. Hematología Clínica. IX Congreso Nacional de Tisiología y Neumología 1984.
92. Nese M, Di Landro J, Pons C, Maglione H, De Bellis R. Asociación de leucemia linfoide crónica y metaplasia mieloide. Cát y Depto. de Hematología Clínica. Sociedad de Hematología del Uruguay, 1984.
93. Clínica Nese M, De Bellis R, Di Landro, Pons C, Pereira B, Magnifico G, García AM, Foren L, Novoa E, Otero AM, Bodega E, Pieri D. Leucemia Aguda. Evaluación del 80 al 85. Cát y Depto. de Hematología. 1er Congreso Nacional de Hematología. Montevideo 1985.
94. Bueno L, Nese M, De Bellis R, Otero AM, Di Landro J, Bodega E, Pieri D y col. Consideraciones evolutivas de la Enfermedad de Hodgkin en nuestro país. Depto. Hematología Clínica. 16 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1985; 278- 280.
95. Nese M, Murieda B, De Bellis R. Síndromes mielodisplásicos. Dos modalidades terapéuticas. Depto. Hematología Clínica 16 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1985;419- 421.
96. Nese M, De Bellis R, Di Landro J, Zamora M, Cardeza A, Almeida C, Dell Aqua C. Correlación cito morfológica evolutiva de las leucemias agudas. Depto. Hematología Clínica. 16 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1985; 422- 424.
97. Nese M. Papel de la quimioterapia en los linfomas. Depto. Hematología Clínica 1er Congreso Nacional de Hematología 1985; 27-29.11.
98. Foren L, Nese M, De Bellis R, De Anda G, Espasandin J, Sanguinetti C. Compromiso cutáneo de los síndromes linfoproliferativos. Depto. Hematología Clínica. 1er Congreso Nacional de Hematología. Montevideo 1985; 29,11.
99. La linfadenopatía angioinmunoblástica su histopatología y su evolución Depto. Hematología Clínica Navarrete HD, Reissenweber N, Rodríguez AM, Nese M, Pacheco JP, Rodríguez C, Pons C, Rondan, De Belli R. 1er Congreso Nacional de Hematología. Montevideo 1985; 29,11.
100. Nese M, Pons C, De Bellis R, Navarrete HD, Reissenweber Linfadenopatía angioinmunoblastica. Linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia. Depto. Hematología Clínica N. 1er Congreso Nacional de Hematología 1985.
101. Magnifico G, Otero AM, Nese M. Hemoglobinopatía C. Cát y Depto. de Hematología Clínica. Sociedad de Hematología del Uruguay, 1986;22,10.
102. Nese M. Coagulación intravascular diseminada en la P. Vera. A propósito de un caso. Cát y Depto. de Hematología Clínica. Sociedad de Hematología del Uruguay, 25, Set. 1986.
103. Nese M, Novoa E, De Bellis R. Leucemia Megacarioblástica. Depto. Hematología Clínica. Arch. Med. Int. 1986.VII(3-4);75-77.

104. Nese M, De Bellis R, Piriz B, Basoa E, Seré C, Cuadro J. Anemia y embarazo, valor de la ferritina sérica en la detección de una población de riesgo. Depto. Hematología Clínica. 17 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1986;435-437.
105. Nese M, De Bellis R, Murieda B, García AM, Lamas I, Basoa E, Seré C. Deshidrogenasa Láctica (LDH) y hemopatías malignas. Depto. Hematología Clínica. 17 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1986;431-434.
106. Magnifico G, Caneiro A, Nese M, De Bellis R, Elías W, Rubino M. Características de la Enfermedad de Waldenstrom en nuestro país. Depto. Hematología Clínica. 17 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1986;469-472.
107. Nese M, Murieda B, De Bellis R. Síndromes mielodisplásicos. Dos modalidades terapéuticas. Depto. Hematología Clínica, Sangre. Zarag. España 1988; 33 (4): abst. 327.
108. Nese M, De Bellis R, Di Landro J, Pons C, Pereira G, Magariño A, García AM y col. Leucemia aguda, terapéutica. Evaluación del 80 al 85. Depto. Hematología Clínica Sangre Zarag. España 1988; 33(4): abst. 328.
109. Nese M, García AM, Pons C, De Franco B, Caneiro A, Magariños A, Murieda B y col. Normalización de los valores hematimétricos en una población de adultos de Montevideo. Depto. Hematología Clínica. Sangre Zarag. España 1988; 33(4):abst. 328.
110. Nese M. Anemia: diagnóstico clínico y de laboratorio. Depto. Hematología Clínica Publicación del V Congreso Uruguayo de Gastroenterología. Montevideo 1988;21-30.
111. Rotondo MT, Carozo L, Lorenzo D, Suarez J, Nese M. Enfermedad de Gaucher tipo III Juvenil. Depto. Hematología Clínica. Anales de Neuropediatría Latinoamericana 1988;1(2):45-49.
112. Nese M, De Bellis R, Piriz B. y col. Anemia y embarazo, valor de la ferritina sérica en la detección de una población de riesgo. Depto. Hematología Clínica. Arch. Med. Int. 1989;XI(1-2):5-7.
113. Nese M. Leucemia mieloide crónica. Nuevas modalidades terapéuticas Depto. Hematología Clínica Arch Med Int. 1990;XII;(2):69-74.
114. Nese M, De Bellis R, Di Landro J. Biomoduladores en la LMC. Depto. Hematología Clínica XX Congreso Nac. de Medicina Interna Montevideo 1991;308-310.
115. Guillermo C, Pierrri S, Nese M, De Bellis R. Pericarditis como forma de presentación de la Enfermedad de Hodgkin. Depto. de Hematología Clínica. IV Congreso Uruguayo de Hematología. 1991:10-13.
116. Vignolo WH. Diamante Bennati. en Médicos Uruguayos Ejemplares, H Gutiérrez Blanco. 1989;383-391.
117. Nese M. Prologo del primer curso Uruguayo de enfermería en hemato oncología. Cát y Depto. de Hematología Clínica. II Congreso Uruguayo de Hematología 1987;6.
118. Nese M, De Bellis R, Di Landro J, Garcia A, Murieda B, Magnifico G, Pons C Leucemia aguda. evaluación del protocolo 80. Depto. Hematología Clínica. Revista de la Sociedad de Hematología del Uruguay 1990;1(1):15-20.
119. De Bellis R, Nese M, Caneiro A, Di Landro J, Miller A, Santos GW, Vogelsang G B Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped usando ciclosporina y esteroides con y sin Talidomida. Depto. Hematología Clínica. Revista de la Sociedad de Hematología del Uruguay 1990;1(1):26-29.
120. Nese M, Di Landro J, Gabus R, De Bellis R. Purpura trombocitopénico idiopático en el adulto. Depto. Hematología Clínica Revista de la Sociedad de Hematología del Uruguay 1990;1(1):46-48.
121. Cardeza A, Gabus R, Di Landro J, Nese M. Cito morfología medular en el SIDA Depto. Hematología Clínica. Revista de la Sociedad de Hematología del Uruguay. 1990;1(1):36-37.
122. Nese M. Trasplante de medula ósea autólogo (TMOA) Depto. Hematología Clínica Hemasur 98. Uruguay. 1998;29-31.
123. Nese M. Situación de la hematología en el Mercosur Depto. Hematología Clínica. Hemasur 98. Uruguay 1998;29-31:10.
124. Topolansky, L.; Stevenazzi, M; Zunino, J; Díaz, A.; Guillermo, C; Díaz, L; Isaurralde, H; Perdomo, S; Perdomo, A; Lavagna, G; Nese, M. Role of maintenance chemotherapy after autologous stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) Uruguay - 1 Facultad de Medicina, U de la R / CITMO XXXI World Congress of the International Society of Hematology "ISH 2007" Punta Del Este Uruguay. 2007; abst 127.
125. Isaurralde H, Díaz L, Guillermo C, Topolansky L, Zunino J, Perdomo S, Perdomo A, Lavagna G, Stevenazzi M, Díaz A, Nese M. Autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma (MM). Impact on survival Uruguay CITMO / Facultad de Medicina U de la R XXXI World Congress of the International Society of Hematology "ISH 2007". Punta Del Este Uruguay. 2007; abst. 126.
126. Stevenazzi, M; De Galvez M.G; Topolansky L; Díaz L; Nese M. Large Granular Lymphocytic Leukemia associated with Pure Red Cell Aplasia. Clinical Hematology. Clinical Department of Medicine. Faculty of Medicine. Udelar Montevideo, Uruguay. XXXI World Congress of The International Society of Hematology "ISH 2007" Punta del Este Uruguay. 2007;abst 200.
127. Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Topolansky L, Zunino J, Stevenazi M, Diaz A, Perdomo S, Perdomo A, Lavagna G, Baubeta A, Nese M. Hematopoietic stem cell transplantation (SCT) A single center 11 years experience. Uruguay-CITMO/ Facultad de Medicina, Udelar XXXI World Congress of The International Society Of Hematology "ISH 2007" Punta del Este Uruguay. 2007; abst 070.
128. Díaz L, Isaurralde H, De Galvez G, Nese M. All-Trans-Retinoic Acid (ATRA) and Pseudotumor Cerebri (PC) in two young adult with acute promyelocytic leukemia (APL) Uruguay - Facultad de Medicina, Udelar /XXXI World Congress of The International Society of Hematology "ISH 2007" Punta del Este Uruguay. 2007; abst. 166.
129. De Galvez MG, Stevenazzi M, Perez G, Miranda N, Alonso J, Nese, M. Primary amyloidosis with predominant cardiac affection. Case report. Uruguay - Clinical Hematology. Clinical Department of Medicine. Faculty of Medicine. Montevideo Uruguay XXXI World Congress of The International Society of Hematology "ISH 2007" Punta del Este Uruguay. 2007; abst. 172.
130. Mariño A, Melesi S, Touriño C, Rodriguez AM, Astapenco A, Saralegui P, Díaz L, Nese M, Acosta G. Mielodisplastic syndromes. Value of the morphometric and immunohistochemistry with P53 and CD34 as prognostic factors. Uruguay Hospital de Clínicas. School of Medicine. Montevideo. Uruguay XXXI World Congress of The International Society of Hematology "ISH 2007" Punta del Este Uruguay. 2007;abst.168.
131. Mariño A, Melesi S, Rodriguez A, Panuncio A, Saralegui P, De La Peña P, Bianco S, Mendez M, Eugui E, Schiavo L, Acosta G, Nese M. NK Sinunasal Lymphomas and their association with EBV morphological and immunohistochemical study. Uruguay Cátedra de Anatomía Patológica, Clínica Otorrinolaringológica, Clínica Hematológica. Facultad De Medicina, Montevideo, Uruguay XXXI World Congress of The International Society

- of Hematology "ISH 2007" Punta del Este Uruguay 2007; abst.167.
132. Hodgkin Lymphoma. Immunomorphological Study Of 57 Cases Analyzed In The Clinica S Hospital Rodríguez, A 1 * ; Melesi, S 1; Mariño, A 1 ; Díaz, L 1 ; Nese, M 1 ; Acosta, G 1 ; Astapenco, A 1 ; Saralegui, P 1* Uruguay - 1 Cátedra De Anatomía Patológica, Cátedra De Hematología. Hospital De Clínicas. Facultad De Medicina Xxi World Congress Of The International Society of Hematology "ISH 2007" Punta del Este Uruguay 2007; abst.179.
 133. Primary Mantle Cell Lymph Node Lymphomas and their association with Epstein Barr Virus. Morphological and immunohistochemical study. Melesi S, Mariño A, Diaz L, Mendez M, Nese M, Acosta G. Uruguay. Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina; Cátedra de Anatomía Patológica, Clínica Otorrinolaringológica, Clínica Hematológica. Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay. XXXI World Congress of The International Society of Hematology "ISH 2007" Punta del Este Uruguay 2007; abst.177.
 134. Mariño A, Nese M, Acosta G, Diaz L, Astapenco A, Rodriguez A, Quinta S, Saralegui P, Mendez M, Melesi S, De Armas R, Carbonati V, Swebel P, Vero M. J.Primary gastrointestinal lymphomas. Immunomorphological analysis of the casuistic of the Clinical Hospital, Uruguay during the last 7 years. Uruguay - Cátedra and Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay. XXXI World Congress of The International Society of Hematology "ISH 2007" Punta del Este Uruguay 2007; abst.169.
 135. Diaz L, Nin M, Orihuela S, Curi L, Gonzalez F, Nese M. Post transplantation lymphoproliferative disorders (PTLD) in renal transplant recipient. Uruguay Clínica Hematológica. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, U de la R; Instituto de Nefrología y Urología. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, U de la R; 3 Montevideo Uruguay. XXXI World Congress of The International Society of Hematology "ISH 2007" Punta Del Este Uruguay 2007; abst.162.
 136. Nese M, De Bellis R, Medina M, Fazio S, Martinez L. Infección e inmunodepresión Depto. Hematología Clínica. 17 Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo 1986;415-419.
 137. Nese M, De Bellis R, Di Landro J. Incidencia de los factores de crecimiento en los tratamientos poliquimioterápicos Depto. Hematología Clínica IV Congreso Uruguayo de Hematología 1991:77-80.
 138. Nese M, Dilandro J, Guillermo C, Pierri S, Garcia AM, De Bellis R. Eficacia del sulbactam- cefoperazona en el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles. Depto. de Hematología Clínica. VI Congreso Panamericano de Infectología. Viña Del Mar/ Chile. 1993, Pub. Oficial, abst. 96.
 139. Nese M. Infección en el paciente hemato-oncológico inmunodeprimido Depto. Hematología Clínica. Gaceta Médica.1994;2:28-36.
 140. Nese M, Pedreira W, Di Landro J, Wojnarowicz E, García A, Muxi P, Guillermo C, Pierri S, De Bellis R. Eficacia de la asociación isepamicina-ceftriaxona en dosis única comparada con la combinación amicacina-ceftriaxona en el tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles. Depto. Hematología Clínica. Gaceta Médica.1994;2:37-47.
 141. M Nese Coordinadora General. Consenso Nacional pautas de reposición en hemato-oncología Cátedra de Hematología. Cátedra de Medicina Transfusional 2005.
 142. Uriarte R, De Bellis R, Nese M, Cardoso H. Los puntos de ruptura dentro del M-BCR en LMC, Philadelphia positivo como valor pronóstico. Depto. Hematología Clínica. IV Congreso Uruguayo de Hematología 1991;75-77.
 143. Uriarte R, De Bellis R, Nese M, Cardoso H. Seguimiento citogenético y molecular en pacientes trasplantados. Depto. Hematología Clínica. IV Congreso Uruguayo de Hematología. 1991:89-92.
 144. Nese M, Díaz L, Guillermo C, Osinaga E, Berois N, Buzo. Stroke en una paciente doble heterocigota para los factores V Leiden y II 20210. Depto. Hematología Clínica CITMO R. Simposio Internacional del Grupo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis. CLAHT. Pub. Oficial, Uruguay 2000;45.
 145. Díaz L, Isaurralde H, Nese M, Guillermo C, Grinberg S, Topolansky L, Bufano G, Perdomo S, Perdomo A. Hemofilia adquirida. inhibidor espontaneo del factor VIII. Depto. Hematología Clínica CITMO XXX Congreso Nacional de Medicina Interna. Uruguay. 2001;6-11.
 146. Grinberg S, Castiglioni M, Garcia G, Rosso M, De Elisa E, Hidalgo H, Nese M. Estudio retrospectivo clinico evolutivo sobre 20 casos de mieloma multiple. Depto. Hematología Clínica. IV Congreso Uruguayo de Hematología. 1991;86-89.
 147. Isaurralde H, Díaz L, Nese M, Guillermo C, Grinberg S, Topolansky L, Bufano G, Perdomo S, Perdomo A. Talidomida en el tratamiento del mieloma multiple refractario. Depto. Hematología Clínica CITMO. XXX Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo Uruguay. 2001;6-11.
 148. Nese M. Leucemia Mieloide Crónica Depto. Hematología Clínica Arch. Med. Int. 1993; XV; 3:125-127.
 149. Nese M, De Bellis R, Uriarte R, Di Landro J. Interferón alfa recombinante/hidroxiurea eficacia en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Depto. Hematología Clínica Arch. Med. Int. 1994;XVI;1:13-16.
 150. De Bellis R, Nese M, Miller A, Di Landro J, Caneiro A, Estol D, Bermúdez J, Bello H, Russi J, Quadrelli R, Vidal J, Tulle S, Sthanan J, Vila V, Pérez Campos H. Introducción adaptación y perspectivas del trasplante de médula ósea en el Uruguay. Depto. Hematología Clínica 1er Premio. Gran Premio Nacional De Medicina. 1986.
 151. De Bellis R, Nese M, Caneiro A, Di Landro J, Miller A, Santos Gw, Vogelsang. Graft-Versus Host Disease prophylaxis using cyclosporine and steroids with / without thalidomide. Depto. Hematología Clínica. Blood Journal of The American Society of Hematology 1990; 76(10):abst 2128.
 152. De Bellis R, Nese M, Muxi P, Caneiro A, Di Landro J, Muller A. Thalidomide preventing Graft Versus Host Disease. Depto. Hematología Clínica.La Revista. de Invest. Clínica. XXV Congress of the International Society of Hematology. México. April 1994;abstract 664;353.
 153. Guillermo C, Pierri S, Urtubey F, Graña L, Nese M, De Bellis R. Síndromes mielodisplásicos. Características clínicas y evolutivas. Depto. Hematología Clínica IV Congreso Uruguayo de Hematología.1991:99-102.
 154. Nese M. Síndromes mielodisplásicos Depto. Hematología Clínica Arch. Med. Int. 1993; XV;4:153-157.
 155. Isaurralde H, Nese M, Díaz L, Guillermo C, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A. LNH y compromiso del SNC. Depto. Hematología Clínica. XXVII Congreso Nacional de Medicina Interna. Pub. Oficial, Uruguay. 1998;206-208.

156. Grinberg S, Lizarralde A, Rojo A, Castiglioni M, Rosso M, De Elisa E, Hidalgo M, Nese M, De Bellis R. Estudio retrospectivo clínico terapéutico evolutivo sobre 20 casos de LNH de alto e intermedio grado de malignidad. Depto. Hematología Clínica IV Congreso Uruguayo de Hematología. 1991:96-99.
157. Nese M, Ciufreda A, Diaz L, Guillermo C, Isaurralde H, Rojo A, Touriño C. Hematología "Historias Clínicas Comentadas" Depto. Hematología Clínica Montevideo. Ofic. Del Libro. AEM. 1995.
158. De Bellis R, Nese M, Di Landro J. Uso de los factores de crecimiento en el trasplante de médula ósea. Depto. Hematología Clínica. IV Congreso Uruguayo de Hematología. 1991:103-105.
159. Ciobanu N, Lazarus HM, De Bellis R, Ascensao JA, Sparano JA, Gucalp R, Duchter J, Fox RM, Creger RJ, Cooper BW, Gerson LS, Nese M, Bello L, Wiernik PH. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) using ex-vivo etoposide (VP-16) with poor risk lymphomas (LY) and acute leukemias (LEUK) Depto. Hematología Clínica. Blood. Journal of the American Society of Hematology 1993; 82 (10); abst 2499
160. Nese M; Guillermo C; Díaz L; Isaurralde H; Grinberg S; Perdomo S; Perdomo A; Masi M; Camejo E. Low incidence of complications in bone marrow transplantation (BMT) with anti TNF treatment. CTMO IMPASA, Depto. Hematología Clínica. Blood Vol. 92, N°10, Suppl. 1 (part 2 of 2) 1998. abst 4401.
161. Perdomo S, Perdomo A, Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H. Mobilized bone marrow (BM) and large volumes leukapheresis Depto. Hematología Clínica Blood Vol 92, N°10, Suppl. 1 (part 2 of 2) 1998. abst 4311.
162. Nese M, Isaurralde H, Guillermo C, Díaz L, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A. Topolansky Autologous bone marrow transplantation (ABMT) in malignants lymphomas with mobilized bone marrow and peripheral blood stem cells Depto. Hematología Clínica CITMO L. Blood Vol. 94, N° 10, Suppl. 1 (part 2 of 2) 1999. abst 5030:403B.
163. Nese M, Isaurralde H, Guillermo C, Díaz L, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Topolansky. Tandem autologous transplant for myeloma. Depto. Hematología Clínica CITMO L Blood Vol. 94, N° 10, Suppl. 1 (part 2 of 2) 1999. abst 5031:403B.
164. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A. Anti-tumor necrosis factor (TNF) treatment in outcome of autologous bone marrow transplantation Depto. Hematología Clínica IBMTR/ABMTR, 1998 Annual Meeting. Keystone, Colorado: 1998. abst B 07.
165. Nese M, Guillermo C, Diaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Masi M, Camejo E. Fever analysis durig BMT in a single center. Depto. Hematología Clínica CITMO IBMTR/ABMTR, ASBMT, Tandem BMT Meetings Keystonet, Colorado. 1999, abst. B15:35.
166. Nese M. Trasplante de médula ósea panorama actual Depto. de Hematología Clínica. CITMO "50 Aniversario del Hospital de Clínicas "Curso de Actualización en homenaje al Prof. Dr. R. De Bellis. 23 Set. 2003 Publicación Electrónica.
167. M Nese y col. Curso de actualización para graduados 2004 Clínica Hematológica. Publicación Electrónica Dic 2004.
168. M Nese y col. 25 Aniversario Cátedra de Hematología. Pautas de diagnóstico y tratamiento en hematología. Consensos Nacionales. Cátedra de Hematología. Ed. Arenas Montevideo. Uruguay. 2006.
169. Nese M, Perdomo S, Perdomo A, Guillermo S, Diaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Aghazarian M, Varangot M, Masi M, Camejo E. Trasplante de médula ósea autólogo con progenitores medulares y de sangre periférica Depto. Hematología Clínica. Revista Médica del Uruguay 1996; 12:106-111.
170. Guillermo C, Nese M, Diaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Masi M, Camejo E. Complicaciones infecciosas en el trasplante autólogo con progenitores medulares (PM) y de sangre periférica (PSP). Depto. Hematología Clínica En 25 Congreso Nacional de Medicina Interna, Montevideo: Ofic. del Libro. AEM 1996:212-214.
171. Nese M, Perdomo S, Guillermo C, Diaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Aghazarian M, Varangot M, Masi M, Camejo E. Trasplante de médula ósea (TMO) autólogo con progenitores medulares y de sangre periférica (SCMO-SCSP) Depto. Hematología Clínica. HEMO 96: 27-30 Octubre 1996. Porto Alegre. Brasil abst. 189 P.
172. Díaz L, Nese M, Guillermo C; Isaurralde H; Grinberg S; Perdomo S; Perdomo A, Aghazarian M, Garvino C, Varangot M, Masi M, Camejo E. Trasplante de médula ósea autólogo en cáncer de mama Depto. de Hematología Clínica CTMO Congresos Oncológicos del Uruguay. XII Congresos Integrados Latinoamericanos de Cancerología. Arch. de Med. Int 1996;45.
173. Nese M, Perdomo S, Perdomo A, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Aghazarian M, Masi M, Camejo E. Trasplante de médula ósea autólogo con expansión de progenitores medulares y de sangre periférica. Depto. de Hematología Clínica CTMO Congresos Oncológicos del Uruguay. XII Congresos Integrados Latinoamericanos de Cancerología. Arch. de Med. Int. 1996;45.
174. Isaurralde H, Nese M, Díaz L, Grinberg S, Guillermo C, Perdomo S, Perdomo A, Aghazarian M, Varangot M, Garvino C, Masi M, Camejo E. Trasplante de médula ósea autólogo en tumores germinales Depto. de Hematología Clínica CTMO Congresos Oncológicos del Uruguay. XII Congresos Integrados Latinoamericanos de Cancerología. Arch. de Med. Int. 1996;46.
175. Grinberg S, Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Perdomo S, Perdomo A, Aghazarian M, Masi M, Camejo E. Complicaciones no hematológicas en el trasplante de médula ósea autólogo. Depto. de Hematología Clínica CTMO Congresos Oncológicos del Uruguay. XII Congresos Integrados Latinoamericanos de Cancerología. Arch. de Med. Int. 1996;45.
176. Díaz L, Isaurralde H, Nese M, Guillermo C, Perdomo S, Perdomo A. Trasplante autólogo de médula ósea (TAMO). Análisis de la morbimortalidad en los primeros 60 pacientes. Depto. Hematología Clínica XXVI Congreso Nacional de Medicina Interna. Pub. Oficial 1997:252-254.
177. Grinberg S, Nese M, Díaz L, Guillermo C, Isaurralde H, Perdomo S, Perdomo A, Camejo E, Masi M. Complicaciones no infecciosas en el trasplante de médula ósea autólogo (TAMO) CITMO. Hemasur 98. Uruguay 1998;100.
178. Guillermo C, Nese M, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg H, Perdomo S, Perdomo A, Masi M, Camejo E. Análisis de los episodios febriles en el curso del trasplante de médula ósea. Centro IMPASA de trasplante de médula ósea (CITMO). Hemasur 98. Uruguay. 1998;101.
179. Galvarini E, Castagno A, Perdomo S, Perdomo A, Nese M. Trasplante autólogo de médula ósea cuantificación de células CD34. Depto. de Laboratorio. CITMO. 2do Congreso Uruguayo de Bioquímica Clínica. Uruguay 1999.

180. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A. Trasplante de médula ósea. Evaluación desde mayo de 1995 a julio de 1998. Depto. Hematología Clínica, CITMO; Rev. Med. Uruguay 1999;15:57-65.
181. Nese M, Isaurralde H, Guillermo C, Díaz L, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Topolansky L. Trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) en LNH. Depto. Hematología Clínica CITMO XIV Congreso Argentino de Hematología. Mar del Plata. 1999, Post. 149:203.
182. Nese M, Guillermo C, Isaurralde H, Grinberg S, Díaz L, Perdomo S, Perdomo Topolansky L. Enfermedad de Hodgkin experiencia en trasplante autólogo. Depto. Hematología Clínica CITMO XIV Congreso Argentino de Hematología. Mar del Plata. 1999; Post. 150:203.
183. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Topolansky L, Masi M, Camejo E. Trasplante autólogo de stem cells (TASC) en linfomas. Depto. Hematología Clínica CITMO Arch. Med. Int. 1999; XXI; 3:97-101.
184. Nese M, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Isaurralde H, Díaz L, Guillermo C, Cadenas G, Lorenzo J. TMO con stem cells periféricas mediante leucaféresis de gran volumen CITMO XVI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica (SLAOP). Portland- Estado De Nueva España-Venezuela. 1999.
185. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Topolansky L, Masi M, Camejo E. Experiencia del CITMO en trasplante autólogo con progenitores de médula ósea y sangre periférica. Depto. Hematología Clínica CITMO 4º Encontro sobre Transplante de Medula Osea e Hemopatias Malignas. Curitiba Brasil. 2000, abst 189p.
186. Isaurralde H, Guillermo C, Nese M, Díaz L, Grinberg S, Perdomo S, Topolansky L, Bufano G. Embarazo y trasplante de médula ósea. Depto. Hematología Clínica CITMO. XXIX Congreso Nacional de Medicina Interna, Pub. Oficial. Montevideo, Uruguay. 2000;302- 304.
187. Nese M, Perdomo S, Perdomo A, Lavagna G, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Galvarini E, Castagno G. Médula ósea movilizada y leucaféresis de gran volumen CITMO. VII Congreso Uruguayo de Hematología 2000;25.
188. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Topolansky L, Lavagna G, Bufano G, Lizarralde A, Baubeta A, Masi M, Camejo E. Trasplante autólogo con progenitores hematopoyéticos (AUTO-TPH). Evaluación de 1995 a 2001. Depto. Hematología Clínica CITMO. Arch. Med. Int. 2001; XXIII;4:187-193.
189. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Topolansky L, Bufano G, Lizarralde A, Baubeta A, Masi M. Single and tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) Depto. Hematología Clínica, CITMO. Blood;(98)11:2001, abst 5367.
190. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Topolansky L, Bufano G. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en linfomas. Depto. Hematología Clínica CITMO. Hemasur 2001, Mar del Plata Argentina, abst. 0 43:106.
191. Nese M, Díaz L, Guillermo C, Grinberg S, Isaurralde H, Perdomo S, Perdomo A, Topolansky L, Bufano G. Doble trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (DTA). Depto. Hematología Clínica CITMO. Hemasur 2001, Mar del Plata Argentina, abst. P 287;169.
192. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Topolansky L, Lavagna G, Bufano G, Lizarralde A, Baubeta A, Masi M. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Depto. Hematología Clínica CITMO XXX Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo Uruguay. Pub. Oficial, Electrónica. 2001.
193. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Topolansky L, Bufano G, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Lavagna G. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en Linfoma de Hodgkin. Depto. Hematología Clínica CITMO. XXXI Congreso Nacional de Medicina Interna. Uruguay Pub. Oficial, Electrónica. 2002
194. Nese M, Díaz L, Guillermo C, Isaurralde H, Topolansky L, Bufano G, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Lavagna G. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con mieloma múltiple. Depto. Hematología Clínica CITMO. XXXI Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo. Uruguay, Pub. Oficial, Electrónica, 2002
195. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Topolansky L, Bufano G, Perdomo S, Perdomo A, Lavagna G. Autologous stem cell transplantation (ASCT) for poor prognosis lymphomas. Depto. Hematología Clínica CITMO. Blood:100(2002);abstract:5499: 479B.
196. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Topolansky L, Bufano G, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Lavagna G, Baubeta A, Lizarralde A. Linfoma No Hodgkin. trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Depto. Hematología Clínica CITMO Arch. Med Int. 2003;1:09-14.
197. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Topolansky L, Bufano G, Baubeta A, Perdomo S, Perdomo A, Lavagna G. Maintenance treatment after autologous BMT in acute lymphoblastic leukemia (ALL) Depto. de Hematología Clínica CITMO. Blood:102(11):2003, abstract:5660; 483B.
198. Nese M. Linfomas nodales tratamiento médico Depto. de Hematología Clínica 2do Curso Internacional de Hemato-oncología en especial Linfomas nodales y Extra nodales 2003.
199. Nese M, Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Grinberg S, Perdomo S, Perdomo A, Topolansky L, Lavagna G, Lizarralde A, Baubeta A, Masi M, Camejo E. El laboratorio en el trasplante de médula ósea. Trasplante de progenitores hematopoyéticos evaluación de 1995 al 2001 Depto. de Hematología Clínica CITMO. Laboratorio al Día 2004;10:19.
200. Guillermo C, Díaz L, Isaurralde H, Topolansky L, Baubeta A, Lizarralde A, Testa G, Perdomo S, Perdomo A, Lavagna G, Nese M. Hematopoietic stem cell transplantation (SCT) a single center 10 years experience. Centro IMPASA de Trasplante de Medula Ósea (CITMO), Hematologic Department. Medicine Department, University of Medicine. Montevideo, Uruguay. American Society for Blood And Marrow Transplantation Meeting 2006 (abstracts 282).
201. Nese M, Guillermo C; Díaz L, Isaurralde H, Topolansky L, Zunino J, Perdomo S, Perdomo A, Lavagna G, Díaz A, Stevenazzi M, Baubeta A. Autologous stem cell transplantation (ASCT) for poor prognosis Non Hodgkin Lymphomas (NHL). Centro IMPASA de Trasplante de Medula Ósea (CITMO), Hematologic Department. Medicine Department, University of Medicine. Montevideo, Uruguay. Blood 2006;108;11: abstract:5430:452b.

Coagulación intravascular diseminada secundaria a adenocarcinoma prostático: reporte de dos casos

Rosario Ruiz-Domínguez,* Mabel Oropeza-Borges,** Roxana Blanco-Villarte***

RESUMEN

Son numerosas las enfermedades que pueden causar un cuadro de coagulación intravascular diseminada. La sepsis es la causa más común y más estudiada. La coagulación intravascular diseminada se asocia con múltiples tipos de tumores sólidos, como el adenocarcinoma de próstata. Los casos de asociación de cáncer de próstata con coagulación intravascular diseminada son de pronóstico negativo. Aún no se encuentra un tratamiento ideal ni específico. En la actualidad se indica el tratamiento sintomático de la coagulación intravascular diseminada y agonistas LHRH combinados con medicamentos antiandrogénicos. Se reportan dos casos de pacientes con adenocarcinoma prostático asociado con coagulación intravascular diseminada crónica, tratados con heparina sódica y transfusión de paquetes globulares, plaquetas, crioprecipitados y plasma fresco, con evolución favorable.

Palabras clave: adenocarcinoma prostático, coagulación intravascular diseminada, criterios diagnósticos.

ABSTRACT

Many diseases can cause disseminated intravascular coagulation (DIC). Sepsis is the most common and most studied. DIC is associated with multiple types of solid tumors, like prostatic adenocarcinoma. Association of prostate cancer with DIC results in a poor prognosis. An ideal or specific treatment has not been found yet. Current treatment focuses on symptomatic management of DIC and a combination of LHRH agonists and anti-androgenic drugs. Two cases of prostatic adenocarcinoma associated with chronic DIC, successfully treated with heparin and transfusion of packed red blood cells, platelets, cryoprecipitate and fresh frozen plasma are reported.

Key words: Prostatic adenocarcinoma, disseminated intravascular coagulation, diagnostic criteria.

La coagulación intravascular diseminada es un síndrome clínico-patológico caracterizado por la activación de la coagulación y la fibrinólisis en el sistema vascular, inducida por sustancias procoagulantes liberadas en la circulación sanguínea.^{1,2} La generación extensa de trombina y plasmina desencadena un alto consumo de factores de coagulación y plaquetas que conduce

a hemorragias y a obstrucción de la microcirculación, con las consiguientes necrosis y disfunciones orgánicas.^{3,4,5} El diagnóstico se basa en datos de laboratorio registrados en puntajes internacionales.¹ (Cuadro 1)

Existen muchas enfermedades capaces de provocar un cuadro de coagulación intravascular diseminada; la sepsis es la causa más común y la más estudiada.^{6,7} Se ha reportado su asociación con múltiples tipos de tumores sólidos, como el adenocarcinoma de próstata.⁸⁻¹⁴ Los pacientes con cáncer prostático cursan con un estadio crónico de coagulación intravascular diseminada,^{15,16} sin embargo, esta asociación se desconoce en nuestro medio, por eso aquí se comunican dos casos que la involucran.

* Médico internista, Hospital Materno Infantil.

** Médico hematólogo, Hospital Materno Infantil.

*** Médico residente de Hematología.
Caja Nacional de Salud. La Paz, Bolivia.

Correspondencia: Dra. Rosario Ruiz D. Clínica Prosalud, Miraflores, Av. Busch, Pasaje Busch 15. La Paz, Bolivia. Correo electrónico: romarudo@yahoo.es

Recibido: mayo 2012. Aceptado: julio 2012.

Este artículo debe citarse como: Ruiz-Domínguez R, Oropeza-Borges M, Blanco-Villarte R. Coagulación intravascular diseminada secundaria a adenocarcinoma prostático: reporte de dos casos. Rev Hematol Mex 2012;13(3):139-142.

www.nietoeditores.com.mx

INFORME DE CASOS

Caso 1

Paciente masculino de 84 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial, en tratamiento con fármacos ARAII,

Cuadro 1. Puntaje de la Asociación Japonesa de Medicina Crítica

Puntaje	0	1	3
Criterio de SIRS	0-2	≥ 3	
Plaquetas (cel/uL)	≥ 120,000	80,000 a 120,000 o reducción >30% en 24 hrs	<80,000 o reducción >50% en 24 hrs.
Tiempo de protrombina	<1.2 seg	>1.2 seg	
Productos de degradación de fibrinógeno (mg/L)	<10	10 a 25	≥ 25

≥ 4 compatible con CID

con síntomas irritativos al orinar, de más de dos años de evolución y con un hermano que falleció por cáncer prostático. Ingresó al Departamento de Hematología debido a un cuadro clínico de tres semanas de evolución: astenia, adinamia, artralgias, mialgias, alzas térmicas nocturnas, pérdida de peso, dolor y equimosis espontáneas en la parte derecha del hemitórax y en la extremidad inferior izquierda. La exploración física reveló palidez mucocutánea generalizada, ictericia escleral, taquicardia de 100 latidos por minuto, equimosis en el hemitórax y en la extremidad superior derecha, región submaxilar, hemifascies izquierdas, región toracoabdominal izquierda extendida a la cara anterior del muslo izquierdo y la región glútea izquierda extendida hacia la cara posterior e interna del muslo. Al tacto rectal se identificó que la próstata estaba aumentada de tamaño, con superficie irregular (Figura 1).

Los resultados de laboratorio fueron: hemoglobina 8.5 g/dL, leucocitos 7,000/mm, plaquetas 119,000/mm, bilirrubina total 13.3 mg/dL, directa 2.6 mg/dL e indirecta 10.7 mg/dL, alaninoaminotransferasa 59 Iu, aspartato aminotransferasa 64 Iu, tiempo de protrombina 19 segundos, con actividad de 44%, tiempo parcial de tromboplastina activada que no coagula al minuto (hasta 45 segundos), fibrinógeno 201 ng/dL (200-400 ng/dL), productos de degradación del fibrinógeno 14 µg/mL (menos de 10 µg/mL), dímero D 3378 mg/mL (<500 mg/mL), lisis de euglobulina 2 h 35 m (más de 2 h), frotis de sangre periférica con anisomicrositos, hipocromía (+) sin células extrañas, marcadores tumorales con PSA total de 14 µg/dL y PSA libre 1.9 µg/dL. Examen general de orina: leucocitos 100 a 120 por campo, piocitos 90 a 100 por campo y bacterias abundantes; el urocultivo reportó más de 100,000 UFC de *E. coli*, con sensibilidad a cefalosporinas, quinolonas, aminoglucósidos y nitrofurantoína.



Figura 1. Equimosis en regiones submaxilar, hemifascies izquierda y toraco-abdominopélvica.

Los exámenes radiológicos fueron: ecografía facial con edema y hematomas lineales difusos en la región facial izquierda; hematomas organizados, densos, en topografía maxilar superior y submaxilar, todos limitados a partes blandas. La ecografía de la región glútea mostró un hematoma de 20 × 9 × 8 mm en la región glútea izquierda. La ecografía abdominal reveló hipertrofia prostática de 88 cc con un nódulo prostático de aproximadamente 0.7 cc. La tomografía de abdomen puso de manifiesto un hematoma extenso, dependiente de la pared abdominal. La próstata estaba aumentada de tamaño y era irregular, con un nódulo en la pared anterior, sin adenopatías regionales, derrame pleural bilateral con predominio en el lado izquierdo, paraneumónico y con neumonía basal inicial (Figura 2).

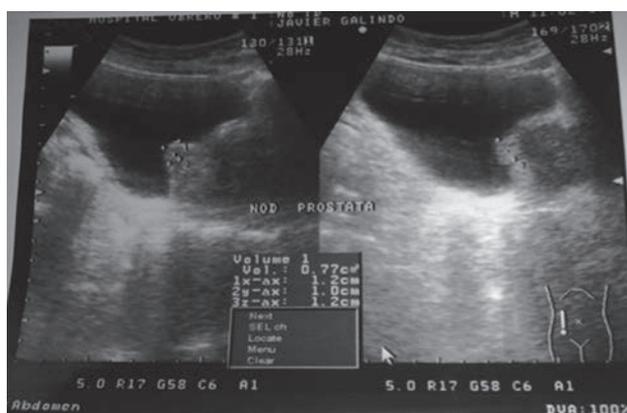


Figura 2. Ecografía prostática que muestra hipertrofia prostática.

La biopsia prostática transrectal y el examen histopatológico revelaron un adenocarcinoma pobremente diferenciado.

Los cuadros infecciosos pulmonar y urinario se trataron con infusión de paquetes globulares, plasma fresco y heparina sódica con tres dosis diarias de 6,000 unidades intravenosas durante 15 días. El paciente evolucionó satisfactoriamente y se le transfirió al Departamento de Urología para tratamiento de la neoplasia prostática.

Caso 2

Paciente masculino de 75 años de edad, sin antecedentes de importancia. Ingresó al Departamento de Neurología debido a un cuadro de una semana de evolución: cefalea, mareos, náusea, desorientación, somnolencia y falta de fuerza en el hemicuerpo derecho. La exploración física reveló palidez mucocutánea marcada, taquicardia de 112

latidos por minuto, presión arterial de 80/60 mmHg, petequias diseminadas en las extremidades inferiores. El tacto rectal reveló que la próstata estaba aumentada de tamaño y que su superficie era irregular. El examen neurológico expuso que había una hemiparesia derecha, de predominio crural y Glasgow 10/15. A los dos días de su internamiento se hizo evidente la mayor afectación del estado de conciencia y se identificó que la orina era hematórica.

Los informes de laboratorio fueron: hemoglobina 6.6 g/dL, leucocitos 8500/mm, plaquetas 35,000/mm, fosfatasa alcalina 1060 mg/mL, tiempo de protrombina 16 segundos con actividad del 61% e INR 1.45, tiempo parcial de tromboplastina activada 56 segundos (hasta 45 segundos), fibrinógeno 150 ng/dL (200-400 ng/dL), productos de degradación del fibrinógeno 18 µg/mL (<10 µg/mL), dímero D 4501 mg/mL (<500 mg/mL), lisis de euglobulina 2 h 55 m (>2 h), frotis de sangre periférica con anisomicrocitos, hipocromía (++) sin células extrañas, marcadores tumorales con PSA 24 µg/dL y PSA libre 2.4 µg/dL.

Examen general de orina con campos cubiertos por glóbulos rojos.

Los exámenes radiológicos fueron: ecografía abdominal con hipertrofia prostática de 102 cc; tomografía de abdomen con próstata aumentada de tamaño y de carácter irregular, sin adenopatías regionales.

Se practicó biopsia prostática transrectal. El examen histopatológico reveló un adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Se dio tratamiento con infusiones de plasma fresco, paquetes globulares, concentrados de plaquetas, crioprecipitados y 7,500 unidades de heparina sódica por día divididas en tres dosis. Sin embargo, el paciente falleció a causa de complicaciones infecciosas agudas respiratorias.

DISCUSIÓN

Se han descrito distintas alteraciones del sistema hematópoyético en varios tipos de tumores.^{1,2,3} Se ha reportado asociación de adenocarcinoma de próstata con coagulación intravascular diseminada crónica en 75% de los pacientes.⁸⁻¹⁴ Se identifica coagulación intravascular diseminada en 10 a 15% de los pacientes con cáncer diseminado y marcadores de activación en 50 a 70% de ellos. También, aumento de las concentraciones de fibrinógeno, productos de degradación de la fibrina, factores de coagulación V,

VII, IX y XI, fibrinopéptido A, fragmentos de protrombina 1+2 y de complejos de trombina-antitrombina III. En el cáncer de próstata, en particular, se ha identificado un incremento de la expresión del activador del plasminógeno ligado a la urocina, que aumenta el cáncer de próstata metastásico.^{13,14}

La evolución clínica depende del grado de activación del sistema de coagulación y de la compensación de la vía fibrinolítica. La trombosis o hemorragia dependen del equilibrio entre los factores protrombóticos y anti-trombóticos.^{14,15,16}

La asociación de cáncer de próstata y coagulación intravascular diseminada resulta en pronóstico grave. No se ha encontrado un tratamiento ideal. En la actualidad se da tratamiento sintomático de la coagulación intravascular diseminada (heparinización, reposición de plaquetas y plasma fresco congelado) y se indican agonistas LHRH combinados con medicamentos antiandrogénicos.

Es necesario identificar la asociación de cáncer de próstata y la coagulación intravascular diseminada con base en pruebas de laboratorio básicas y datos clínicos para tratarla oportuna y adecuadamente.

REFERENCIAS

1. Kusuma B ad Schulz TK. Acute Disseminated Intravascular Coagulation. *Hospital Physician* 2009;35-40.
2. García FJ, López BF y Ais C. Tratamiento a largo plazo de coagulación intravascular diseminada crónica con heparina de bajo peso molecular. *An Med Interna* 2003;20(4):191-194.
3. Levi M, De Jonge E and Meijers J. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Blood Reviews* 2002;16(4):217-223.
4. Levi M and Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341(8):586-592.
5. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007;35:2191-2195.
6. Cornet AD, Smit EG, Beishuizen A and Groeneveld AB. The role of heparin and allied compounds in the treatment of sepsis. *Thromb Haemost* 2007;98:579-586.
7. Franchini M, Lippi G and Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J* 2006;4:4.
8. Gómez TR, Claros GI, Echevarría FI, Zanabilli Y, Alvarez Ch M, et al. Coagulación intravascular diseminada como forma de presentación de adenocarcinoma prostático. *An Med Interna* 2002;19(1):66-68.
9. Adamson AS, Witherom RO, Francis JL and Snell ME. Coagulopathy in the prostate cancer patient: prevalence and clinical relevance. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75(2):100-104.
10. Cooper DL, Sandler AB, Wilson LD and Duffy TP. Disseminated intravascular coagulation and excessive fibrinolysis in patients with metastatic prostate cancer. Response to epsilon aminocaproic acid. *Cancer* 1992;70(3):656-658.
11. Cabane J, Etariah C, Louvet C, Robert A, Blum L, et al. Coagulation intravasculaire disséminée associée au cancer de la prostate. *La Revue de Medecine Interne* 1995;16(3):219-224.
12. Chargari C, Vadrine L, Bauduceau O, Le Moulec S, Fasyolle M, et al. Cancer de prostate et coagulation intravasculaire disséminée: une revue de la littérature. *Progrés en Urologie* 2008;18(1):9-13.
13. Pinto F, Brescia A, Sacco E, Volpe A, Gardi M, et al. Disseminated intravascular coagulation secondary to metastatic prostate cancer: case report and review of the literature. *Arch Ital Urol Androl* 2009;8(4):212-214.
14. Valencia E, Levi M. Disfunciones hematológicas en pacientes con patologías oncológicas y Actualización en CID en el paciente críticamente enfermo. Disfunción hematológica del paciente críticamente enfermo. Editorial Distribuna, Bogotá-Colombia 2012:57-66,203-205.
15. Dame D, Ragan M, Kalmár K, Kovács L, Varga E, et al. Metastatic prostate cancer complicated with chronic disseminated intravascular coagulopathy causing acute renal failure, mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: pathomechanism, differential diagnosis and therapy related to a case. *Magy Onkol* 2010;54(4):351-357.
16. Becopoulos T, Kranides A, Mandalaki-Yianitsiotis T, Louizou K, Panagiotopoulou E and Dimopoulos C. Syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminée (CID) et cancer de la prostate. *J D Urologie* 1980;86:467-470.

Medicina basada en la evidencia: ¿De qué estamos hablando? Ensayo sobre su significado y sugerencia de una nueva denominación

Florencio de la Concha-Bermejillo*

RESUMEN

Se discuten varios conceptos y denominaciones y su mala aplicación en relación con sus verdaderos significados. La medicina basada en la evidencia nació en el decenio de 1990. No debe confundirse con el concepto de práctica clínica sustentada en el método científico, que apareció en el siglo XVII. El fundamento de la medicina basada en la evidencia no es el método científico sino el aprovechamiento de los nuevos motores de búsqueda cibernética y la estandarización y globalización de las bases de datos que contienen los resultados de la investigación biomédica. Por lo tanto, el nombre correcto, en lugar de medicina basada en la evidencia, sería metacrítica de la bibliografía médica.

Palabras clave: medicina basada en la evidencia, método científico, motores de búsqueda, metacrítica.

ABSTRACT

Evidence based medicine (EBM) is a misnomer for a real and innovative approach to handle medical information. The name by itself has produced a huge number of misunderstandings, especially among new students at medical schools and physicians with a weak background in recent Medicine History. Many of them tend to believe that EBM is the same concept as medicine sustained in the scientific method. Nothing more distant from the truth. Scientific method is an eclectic intellectual strategy to study and learn from natural phenomena. Scientific method arose in the seventeenth century and influenced clinical practice from the beginning. On the contrary, EBM, which appeared in the 1990s, should be called metacritic of medical literature. Its main distinctive feature is the use of web search engines and new and standardized methods to generate databases.

Key words: Scientific method, evidence-based medicine, metacritic, search engine.

Las palabras que se usan para todo ya no sirven para nada.

Octavio Paz

Los médicos egresados antes del decenio de 1990, al llegar esta nueva época, que simbólicamente inaugura el siglo XXI, se han visto, o nos hemos visto, invadidos por un concepto, en principio, totalmente

nuevo: medicina basada en la evidencia. Como en todo cambio de paradigma, los nuevos alumnos y posteriormente nuevos colegas, al carecer de un acervo histórico adecuado, comenzaron a mostrar su irreflexivo escepticismo ante cualquier conocimiento generado antes de la última década universitaria del siglo XX y, peor aún, a expresar menosprecio hacia el pensamiento “no científico de los médicos mayores y muchos de sus profesores.”

Y no es para menos. Si se navega por la web, universo indiscutible de la información posmoderna y, a veces, exclusivo de las nuevas generaciones, se van a encontrar definiciones de medicina basada en la evidencia de este tipo: “La medicina basada en la evidencia es el empleo consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia actual en la toma de decisiones acerca del cuidado sanitario de los pacientes. La práctica de la medicina basada en la

* Encargado, Unidad de Medicina Experimental y Desarrollo Tecnológico
Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA. México, DF.

Correspondencia: Dr. Florencio de la Concha Bermejillo. División de Cirugía General y Endoscópica. Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA. México, DF. Correo electrónico: alficoncho@hotmail.com

Recibido: julio 2012. Aceptado: julio 2012.

Este artículo debe citarse como: De-la-Concha Bermejillo, F. Medicina Basada en la Evidencia: ¿De qué estamos hablando? Ensayo sobre significados y sugerencia de una nueva denominación. Rev Hematol Mex 2012;13(3):143-147.

evidencia significa integrar la competencia clínica individual con la mejor evidencia clínica externa disponible a partir de la investigación sistemática.”

Esta definición oficial explica, parcialmente, el rechazo de las nuevas generaciones hacia el pasado reciente. Resulta por demás desafortunada en su interpretación gramatical, esto es, por el significado literal de sus términos, pues implica o señala lo siguiente acerca de toda la práctica de la medicina previa al corte arbitrario en los 1990:

- Que no había empleo consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible.
- Que las decisiones se basaban en quién sabe qué otra cosa.
- Que la anterior investigación clínica previa no era sistemática.

¿Qué es lo que está pasando realmente? O más bien ¿qué quisieron decir los que establecieron este término desafortunado? ¿Estaba o no sustentado científicamente el conocimiento médico generado antes de esa fecha? Por último, ¿de qué estamos hablando al referirnos a la Medicina basada en la evidencia? Después de todo, la Medicina basada en la evidencia incluye aspectos nuevos y útiles que merecen una definición más precisa. Revisemos los conceptos y su no siempre adecuada terminología.

Ciencia y método científico

Sin querer pecar de tautológico, llamaré ciencia a todo conocimiento obtenido a través del método científico. No voy a distraerlos en este ensayo con el ya no tan nuevo alegato de un grupo significativo de filósofos de que no hay un método científico como tal, de que se trata de un modelo –más un modelo didáctico que la descripción de fenómenos reales– para explicar *a posteriori* las diferentes y heterodoxas maneras en que los hombres han obtenido conocimiento de los fenómenos naturales y sociales.

Regresando al concepto canónico que afirma su existencia, se pueden definir la ciencia y el método científico de la siguiente manera: ciencia es el conocimiento obtenido mediante observación de patrones regulares, razonamiento y experimentación en ámbitos específicos. Genera preguntas, construye hipótesis, deduce principios, y elabora leyes generales y esquemas metódicamente organizados. Esta actividad puede entenderse como la secuencia de varias etapas (Cuadro 1) que, como se verá más adelante, siguen cumpliéndose en términos generales en la práctica de la clínica, que nace en el siglo XVII, y en el ejercicio de la

medicina basada en la evidencia que formalmente aparece en la década de 1990 (Cuadros 2 y 3).

Método científico. Definición práctica

Como se observa en el Cuadro 1, el método científico es ecléctico. Adopta ideas, conceptos y métodos provenientes de la Lógica y de diversas corrientes filosóficas (en especial, del racionalismo cartesiano (*a priori* y *a posteriori*) y del empirismo inglés del siglo XVII (*a posteriori*) y utiliza las matemáticas para la medición cuantitativa de los fenómenos y para el tratamiento estadístico de los valores obtenidos.

Comenzó, quizá, con la aparición del primer *Homo sapiens sapiens* (El pensamiento salvaje de Claude Levi Strauss) y algunos de sus componentes aparecieron en la Grecia Clásica (Lógica, Matemática e insistencia en la observación). Sin embargo, el método científico propiamente dicho apareció con la llamada revolución de Copérnico y el pensamiento de Sir Francis Bacon y se consolidó en el siglo XVIII con una enorme influencia de la filosofía de Immanuel Kant. El sustento científico y basado en la evidencia, no sólo de los conocimientos médicos sino también de la práctica clínica, surgió en esa época. ¿Verdad que no es tan nuevo?

En el Cuadro 2 se intentan establecer los elementos equivalentes en la secuencia de la investigación científica y la práctica clínica, actividad que hoy en día está desapareciendo.

Medicina basada en la evidencia: ¿de qué estamos hablando?

La mal denominada medicina basada en la evidencia se diferencia de la anterior, que se practicó del siglo XVII a

Cuadro 1. Esquema descriptivo de la secuencia del método científico

1. Observación de la naturaleza (fascinación, curiosidad, hambre de información).
2. Detección de un fenómeno no explicable a partir de lo que se conoce hasta ese momento (atención, raciocinio).
3. Cuestionamiento (inquietud, raciocinio).
4. Planteamiento de una hipótesis (raciocinio *a priori*)
5. Diseño del experimento y de la medición (experiencia, creatividad e inventiva).
6. Realización del experimento (disciplina, orden, empirismo)
7. Tratamiento de los resultados (estadística)
8. Interpretación de los resultados (raciocinio *a posteriori*)
9. Ratificaciones y rectificaciones a largo plazo (sistema abierto)

Cuadro 2. Equivalencias entre el método científico y la práctica clínica

Método científico	Práctica clínica
Elemento de la naturaleza	Individuo enfermo
Observación inicial	Interrogatorio y examen físico
Hipótesis	Diagnóstico presuncional
Mediciones, corroboraciones y correcciones	Estudios de laboratorio y gabinete. Seguimiento clínico
Conclusiones	Plan de tratamiento

finales del siglo XX y era totalmente válida en términos epistemológicos e históricos, sistematizada y sustentada en la evidencia disponible, por los siguientes elementos:

1. La mayor parte de la evidencia se sustenta directamente en estudios comparativos, controlados y aleatorizados (*Randomized Clinical Trials*, RCT). Estos surgieron en el decenio de 1940 y en el de 1990 se volvieron una práctica frecuente e indispensable.
2. Uso del acervo digital y de los motores de búsqueda para acceder a la evidencia publicada.
3. Uso de nuevas metodologías estadísticas, como el metanálisis.
4. Cuantificación estandarizada de la evidencia (niveles o grados de evidencia y del tipo de recomendaciones).
5. Aplicación práctica de conclusiones del médico clínico individual, que toma decisiones, y de todos los elementos que constituyen los sistemas técnicos y administrativos gubernamentales para la atención de la salud (Evaluación de las Tecnologías para la Salud, ETES).

6. Difusión de contenidos a los diferentes usuarios; en particular, políticos, administradores (ETES) y pacientes (democratización del conocimiento y de la web).
7. Incorporación de contenidos al acervo de la Medicina Legal (área legislativa y judicial).
8. Globalización tecnológica y cultural en el ámbito de los sistemas de salud.

De acuerdo con el punto cuatro, desde finales de los 1990, cualquier procedimiento preventivo, diagnóstico, terapéutico, pronóstico o rehabilitador, realizado en Medicina, tiene que catalogarse por nivel de evidencia científica. A esto se le conoce como medicina basada en la evidencia o basada en pruebas.

Efectos colaterales de la medicina basada en evidencia

Como todo avance en la estructura del pensamiento y en el ejercicio de una profesión, la medicina basada en la evidencia tiene inconvenientes que vale la pena señalar:

1. Se reducen las opciones para que el médico individual utilice su criterio clínico en casos particulares.
2. Se corre el riesgo de presionar académica, administrativa y legalmente a los médicos para que tomen decisiones basadas en experiencias y criterios generados en circunstancias epidemiológicas, organizacionales, sociales y económicas por completo “extrañas”, es decir, de un entorno socioeconómico y cultural diferente.
3. Lo último es particularmente peligroso en sistemas de enseñanza en los que los criterios de adaptación de la bibliografía a la realidad no se incorporan correctamente en los programas.

Cuadro 3. Equivalencias entre el método científico, la práctica clínica, el estudio o ensayo clínico, la Medicina basada en la evidencia (MBE) y la evaluación de las tecnologías para la salud (ETES)

Método científico	Práctica clínica	Ensayo clínico	MBE y ETES
Elemento de la naturaleza	Individuo enfermo	Muestra de la población	Muestra de ensayos clínicos
Observación. inicial	Interrogatorio y examen físico	Selección y exclusión	Lectura no sistemática de ensayos publicados
Hipótesis	Diagnóstico presuncional	Diseño del experimento	Elaboración de preguntas adecuadas para los motores de búsqueda (preguntas PICO)
Mediciones, corroboraciones y correcciones	Estudios laboratorio y gabinete. Seguimiento Clínico.	Obtención de resultados	Búsqueda y análisis estadístico
Conclusiones	Plan de tratamiento	Conclusiones publicadas	Recomendaciones al que toma decisiones

4. Es también peligroso porque las compañías globales de seguros médicos a menudo utilizan en sus normas criterios extranjeros originados en circunstancias muy diferentes a las del país en cuestión.
5. Al extenderse los criterios de mayor grado de precisión de los métodos empleados en investigación y no modificarse el objeto de estudio (a fin de cuentas, pacientes humanos, “desordenados”, inmersos en sistemas sociales en ocasiones semicaóticos), lo que estamos viendo es un porcentaje significativo y alarmante de bibliografía de medicina basada en la evidencia que concluye que seguimos en incertidumbre y estamos de regreso con Sócrates y los primeros vestigios de la Filosofía como sistema.

Semejanza y continuidad de la Medicina antes y después de la década de 1990

Ensayo clínico y su relación con la medicina basada en la evidencia. El fundamento de la medicina basada en la evidencia y de la evaluación de las tecnologías para la salud (ETES) es, en última instancia, el individuo (sano, enfermo o incluso por nacer) incorporado a una población y objeto de un ensayo clínico (investigación clínica).

La tesis central de este ensayo es que en la atención clínica de un enfermo y en un ensayo clínico, o al llevar a cabo la medicina basada en la evidencia y de la evaluación de las tecnologías para la salud, se trabaja con los mismos principios generales y la secuencia descritas en los Cuadros 1 y 2, que finalmente quedan conformados como se describe en el Cuadro 3.

Revisión sistemática y lo que en realidad se quiso decir

Un último par de denominaciones sin pulcritud y que se prestan a confusión son los metanálisis y las revisiones sistemáticas. La mayor parte de la bibliografía que incorrectamente se llama metanálisis debe denominarse: revisión sistemática con metanálisis; aunque el término revisión sistemática carece de la precisión que se debió exigir al investigador que acuñó el término.

Este es un ejemplo de la brecha entre lo que un término significa y lo que se quiso decir en realidad. Toda revisión ordenada es una revisión sistemática. Si verifico siempre de la misma manera lo que llevo en mi maleta de viaje, uso un método ordenado. Lo que se quiso decir se refiere a la búsqueda bibliográfica de un tema determinado en la que se establecen de antemano (*a priori*) los límites y criterios

del material buscado. En la antigua y tradicional revisión bibliográfica se buscaba en listas (y posteriormente, bases de datos) el nombre del tema (enfermedad, método diagnóstico, agente terapéutico y otros). El único criterio selectivo eran las fechas de publicación. Dependía del acervo de la biblioteca del investigador. La revisión sistemática actual es, en realidad, una revisión condicionada *a priori* en la que el mismo formato de un ensayo clínico (universo, muestra representativa, criterios de inclusión, de exclusión y de eliminación) se utiliza aprovechando las nuevas bondades de los motores de búsqueda y los enormes acervos de bases de datos en la web, a la que cualquier investigador en cualquier parte del mundo puede tener acceso.

CONCLUSIONES

Desde el punto de vista epistemológico, el término medicina basada en la evidencia es erróneo e imprudente, pues la evidencia empírica y sistematizada acerca de los fenómenos biomédicos ha apoyado a la práctica clínica desde su nacimiento moderno en el siglo XVII. Había también evidencia con William Harvey, Claude Bernard o Louis Pasteur. Ese nombre tampoco describe la verdadera innovación de esta manera de acceder y analizar el acervo de conocimientos, que no es la evidencia, sino las nuevas tecnologías en informática. Un nombre más adecuado para este ejercicio clínico y académico es metacrítica médica o medicina basada en la metacrítica.

La revisión sistemática siempre ha existido y la actual se diferencia de las anteriores no tanto por el método, sino por las más recientes herramientas de la informática.

REFERENCIAS

Diccionarios y Enciclopedias

1. COCHRANE Library. <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>
2. Diccionario Enciclopédico Salvat. 10ª ed. Barcelona: Salvat Editores SA, 1962.
3. Diccionario de la Lengua Española. 10ª ed. Madrid: Edit. Real Academia Española. Editorial Espasa Calve, 1936.
4. Diccionario Terminológico de las Ciencias Médicas. 12ª ed. Barcelona: Salvat Editores, 1984.
5. Ducrot O, Teodorov T. Diccionario Enciclopédico de las Ciencias del Lenguaje. 7ª ed. México, Ed. S. XXI, 1981.
6. Meta-análisis: Glosario. <http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n8-DelgadoRodriguez.pdf>

7. Uvarov EB, Chapman DR, Isaacs A. The Penguin Dictionary of Science. 5ª ed. Inglaterra: Penguin Books Ltd., 1979.
8. WIKIPEDIA. http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page

Libros y artículos

1. Aristóteles. Tratado de Lógica (El Organón) Estudio introductorio, preámbulos a los tratados y notas al texto por Francisco Larroyo. México: Editorial Porrúa, 2011.
2. Asimov Isaac. Introducción a la Ciencia. 3ª ed. Barcelona: Plaza & Janes Editores, SA, 1979.
3. Asimov Isaac. La Medición del Universo. 1a.edición. Barcelona, Plaza & Janes Editores, SA, 1984.
4. Bauer Henry H. Scientific literacy and the myth of the scientific method. Urbana & Chicago: University of Illinois Press, 1992.
5. CENETEC. Curso ETES. http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/red_evaluacion.html
6. Colton T. Estadística en Medicina. 1ª Ed. Barcelona: Salvat Editores SA, 1979.
7. De la Concha BF. La época COCHRANE y la Medicina Basada en la Evidencia: ¿Sirve el método que evalúa si los demás métodos sirven? Neumol Cir Torax 2011;70(3):188-191.
8. De la Concha BF. Síndromes de Incertidumbre en la Época de la Medicina Basada en Evidencia. Neumol Cir Torax (Enviado a revisión mayo 2012).
9. Deutch David. La estructura de la realidad. Barcelona: Ed. Anagrama, SA, 1999.
10. Feinstein AR. Clinical judgment. 6ª ed. Huntington, NY: Robert E. Krieger Publishing Company, 1976.
11. Feyerabend Paul. Adiós a la razón. Madrid: Editorial Tecnos SA, 2008.
12. Feyerabend Paul. Contre le méthode. Esquisse d'une theorie anarchiste de la connaissance. Éditions du Seuil, 1975.
13. Foucault Michel. El Nacimiento de la Clínica: Una arqueología de la mirada médica. 6ª ed. México: Ed. S.XXI SA, 1979.
14. Glanz SA. Primer of biostatistics. 4ª ed. NY: McGraw-Hill, 1981.
15. Hacking Ian. An introduction to probability and inductive logic. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
16. Institutos Nacionales de Salud(USA). Clinical Trials. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/clinicaltrials.html>
16. Lévi-Strauss Claude. El Pensamiento Salvaje. 1ª ed. México:FCE, 1964.
17. Medicina Basada en la Evidencia. <http://www.infodoctor.org/rafabravo/mbeintro.html>
18. Koestler Arthur. En busca de lo Absoluto.1ª ed. Barcelona: Editorial Kairos, 1983.
19. Kuhn Thomas S. La estructura de las revoluciones científicas. México: Fondo de Cultura Económica, 2004.
20. Le Moigne Jean-Louis. Les épistemologies constructivistes. Paris: Presses Universitaires de France, 1995.
21. Pérez Tamayo Ruy. ¿Existe el Método Científico? Historia y realidad. 1º ed. México: El Colegio Nacional. Fondo de Cultura Económica, 1990.
22. Piña Barba Cristina. La Física en Medicina. 1ª Ed. México: Fondo de Cultura Económica, 1987.
23. Popper Karl. The Logic of Scientific Discovery. Routledge Classics, NT, 2002.
24. Rorty Richard. La filosofía y el espejo de la naturaleza. Madrid: Ediciones Cátedra SA, 2009.
25. Rosenblueth Arturo. El Método Científico.1º Ed. México: La Prensa Médica Mexicana. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, 1971.
26. Russell Bertrand. The History of Philosophy. NY: Simon & Shuster, Inc. 1945.
27. Russel Bertrand. La Perspectiva Científica. 2ª ed. México: Ed. Seix Barral SA, 1976.
28. Sacket DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. 2ª ed. Boston: Little, Brown and Company, 1991.
29. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
30. Stewart Ian. The mathematics of Life. NY: Basic Books, 2011.

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. Expresar brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) Material y método. Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente

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

- c) Resultados. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o 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