

ISSN 0121-73-72

Volumen 16 No. 3 • 2007

Repertorio



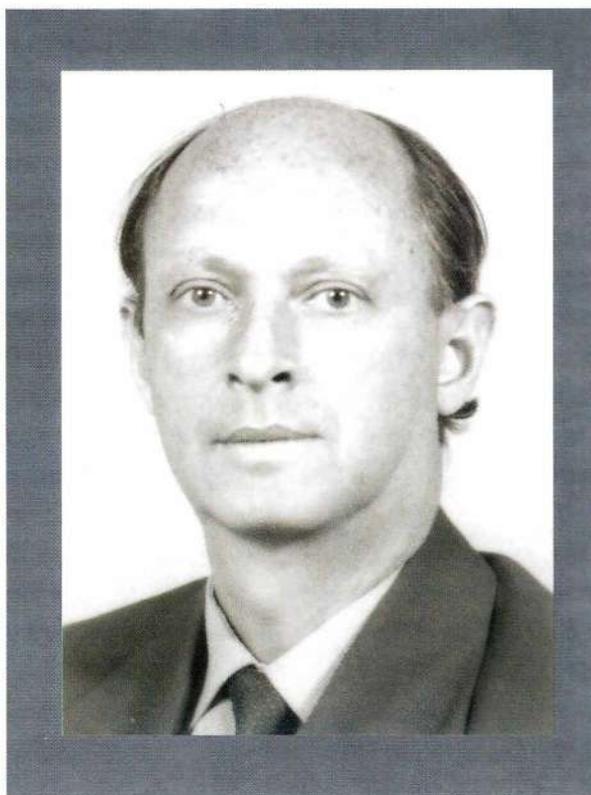
de Medicina y Cirugía

Revista de la Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital de San José
y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Transtornos plaquetarios en la
especie humana

Terapia primaria en aplasia de
médula ósea

SEMBLANZA DE ALFONSO TRIBÍN FERRO



Murió Alfonso en el momento de la existencia cuando la experiencia y el conocimiento de la vida producen ideas y concretan acciones en los distintos campos del saber, que él supo cultivar con esmero y dedicación. Para **Repertorio de Medicina y Cirugía** habrá un vacío por la ausencia de sus consejos e indicaciones que nunca faltaron como Coordinador General. Siendo alumno y colega lo conocí bien y compartimos muchas horas en el diario transcurrir de nuestras actividades académicas.

Nació en Bogotá en 1947 y desde joven quiso seguir los pasos de su padre, el Profesor Alfonso Tribín Piedrahita, a quien recordamos con cariño y grati-

tud quienes atendimos la cátedra de oftalmología en el otrora gran hospital de San Juan de Dios de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional, de donde fue después su decano por varios años. Ambos creyeron en el nuevo proyecto académico de mediados de los años 60 cuando la Sociedad de Cirugía de Bogotá, su Hospital de San José y el Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario decidieron reabrir la centenaria facultad de medicina de este último, con un currículo novedoso y de avanzada que colmara las necesidades médicas del país. Así ingresó Alfonso a la segunda promoción en 1966 con las figuras tutelares de ese tiempo como fueron Monseñor José Vicente Castro Silva, Guillermo Fergusson y un profesorado de lujo, en

compañía de Alfonso Tribín Piedrahita que como Consiliario entró a formar el primer Consejo Directivo de la nueva facultad.

Se destacó siempre como uno de los alumnos sobresalientes por el deseo de aprender, conocer, progresar y su don de liderazgo. Se graduó de médico y cirujano en 1971 y como oftalmólogo en 1976. De allí en adelante jamás se desvincularía de las instituciones que fueron gestoras de su formación profesional y científica. Así lo deben recordar sus compañeros de promoción, en especial aquellos que desde entonces continuaron con él en la Universidad del Rosario y en el Hospital de San José, como Alina Arango, Francisco Durán, Alfonso Pallares y Edgar Muñoz.

Su gran capacidad didáctica le fue de gran utilidad en la cátedra de oftalmología en la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y en la Universidad del Bosque, donde sus alumnos lo recuerdan por sus clases magistrales, su docencia en las salas quirúrgicas y su preocupación permanente por el aprendizaje de sus estudiantes que trataba con cariño y amistad. Así fue como también cuando se desempeñó como vicedecano de medicina del Rosario en 1991 y 92, y luego como decano de 1993 a 1999.

Fue especialmente destacada su actuación desde diciembre de 1989 hasta septiembre de 2005 como decano de la naciente facultad de medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y después en el importante cargo de vicerrector académico que ejerció hasta el día de su muerte. La comunidad académica estará siempre agradecida por la vocación y dedicación que caracterizaron su admirable personalidad.

En el campo asistencial fue jefe de los servicios de oftalmología en los hospitales de San José y Simón Bolívar de Bogotá. De este último fue director en 1986-86 y perteneció a la Junta Directiva del Hospital de San José siendo vicepresidente de la Sociedad de Cirugía de Bogotá en 1992 y después como deca-

no de la facultad de medicina del Rosario hasta 1996. El afecto que siempre prodigó a los enfermos obliga a recordarlo no sólo como un gran especialista, sino como un hombre sensible y humanitario.

En el campo de las agremiaciones profesionales y científicas fue muy activo y perteneció a numerosas sociedades como las de oftalmología de Bogotá, la Colombiana, la Americana, la Panamericana y el American Collage of Surgeons. A la Sociedad de Cirugía de Bogotá ingresó como asociado pasando a miembro de número en 1990, presidió la Asociación de médicos rosaristas de 1990 a 1991 y después fue su presidente honorario de 1994 a 1997. Fueron muchos los trabajos extramurales, la participación en cursos y congresos de la especialidad y las publicaciones científicas y académicas.

Alfonso fue un gran deportista y se destacó en numerosas disciplinas, pero lo que siempre colmó sus ansias y su pasión fue el fútbol, no sólo como espectador fanático como somos muchos de sus amigos, sino como participante activo desde su juventud en las ligas inferiores de Millonarios, su equipo del alma, que en lejana ocasión jugó en el estadio del Campín de Bogotá en la titular. Después continuó en equipos de aficionados y de veteranos que él convocaba, alineaba y animaba.

Pero ante todo, evocamos la memoria de Alfonso como amigo leal y servicial, solícito y atento para aconsejar y ayudar, miembro de familia cariñoso y ejemplar. Para su compañera de la vida, Marcela Gómez y sus hijos Marcela y Alfonso, queremos expresarles en estas páginas que siempre elogió, el sentimiento de pesar de toda una comunidad académica y asistencial, con la certeza de que su imagen y sus enseñanzas perdurarán en el tiempo y en nuestros corazones.

Paz en la tumba de Alfonso Tribín Ferro.

* El Editor

TRASTORNOS PLAQUETARIOS PRIMARIOS EN LA ESPECIE HUMANA

Aspectos biomédicos: biología, patobiología y bioclínica

Grégory Alfonso García Morán MD,* Miguel Ruiz MD, MSc** Dianney Clavijo Grimaldi MD,*** Ómar Ramón Mejía MD,**** Ananías García Cardona DDCw,***** Ciro Alfonso Casadiego Torrado MD,*****Sergio Hernández Vela MD,***** Mario Vittorino,***** Claudia Cobos.*****

<<...y la Naturaleza ha de obedecer a la necesidad>>

Julio César, Acto IV, Escena 3.

William Shakespeare

Resumen

Las enfermedades genéticas plaquetarias son desórdenes heterogéneos, algunos de ellos muy raros, que se presentan en la medicina clínica, caracterizados por trombocitopenia, plaquetas grandes (macrotrombocitopenias) y signos variables de hemorragia, así como trombosis en otros casos. La patogénesis y patofisiología es bastante desconocida y el propósito de este artículo es proveer una estructura lógica que resuma el conocimiento actual.

Palabras clave: coagulación, desórdenes plaquetarios, enfermedad de Bernard-Soulier, de Glanzmann, de von Willebrand, gránulos plaquetarios, hemorragia, macrotrombocitopenia, trombastenia, trombocitopenia, trombosis.

Abreviaturas: PQ, plaquetas.

Introducción

Las PQ también denominadas tromboplastos, trombocitos o células de Bizzozero son elementos formes anucleados, es decir “plastos”, pertenecientes al sistema hemato-inmune, fundamentales para

los procesos de coagulación, ya sea encarnando el papel de uno de los sustratos en la formación del coágulo mediante la activación de la vía extrínseca de la coagulación o generando trombos al activar la vía intrínseca. Fuera de ello, dado que sus gránulos poseen diversos factores de crecimiento y proteasas,

Fecha recibido: abril 20 de 2007- Fecha aceptado: mayo 11 de 2007

* Docente, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria UNISANITAS (FUS). Catedrático Especialización Laboratorio de Inmunología Clínica. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana.

** Docente, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) y Facultad de Medicina, Universidad El Bosque.

*** Docente. Unidad de Morfología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina y Facultad de Enfermería, Fundación Universitaria UNISANITAS (FUS).

**** Docente, Facultad de Medicina y Facultad de Rehabilitación, Terapia y Desarrollo Humano, Instituto de Ciencias Básicas, Universidad del Rosario. Unidad de Bioquímica, Facultad de Odontología, Escuela Colombiana de Odontología, Universidad El Bosque.

*****Docente, Coordinador Unidad de Morfología, Facultad de Medicina y

Facultad de Rehabilitación. Terapia y Desarrollo Humano. Instituto de Ciencias Básicas. Universidad del Rosario.

*****Docente, Fundación Universitaria UNISANITAS (FUS). Docente (R). Unidad de Morfología Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

*****Docente Unidad Bioclínica. Facultad de Medicina. Escuela Colombiana de Medicina. Universidad El Bosque. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

*****Docente Facultad de Medicina y Facultad de Rehabilitación. Terapia y Desarrollo Humano. Instituto de Ciencias Básicas. Universidad del Rosario.

***** Estudiante XII Semestre. Facultad de Medicina. Instituto de Ciencias Básicas. Universidad del Rosario. Interna Senior Rotatoria. Fundación Santafé de Bogotá.

juegan un papel importante en la escena de la remodelación y la reparación, ya sea por cicatrización o regeneración tisular.

Metodología

Para llevar a cabo nuestra revisión sobre la temática de los defectos de PQ decidimos revisar la literatura, haciendo una búsqueda electrónica en PUBMEDLINE (National Library of Medicine database)¹ y algunos bancos de genética humana, tales como el del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica, el de la Universidad de Alberta en Canadá, el banco enciclopedia de genes y genomas de Kyoto en Japón y el banco MIM (Mendelian Inheritance McKusick). Utilizaremos la codificación asignada por MIM para nominar genes, proteínas y enfermedades, dado que es muy utilizada en la actualidad en biología y patobiología humana, ya que es el mayor banco de información existente, siendo actualizado día a día y de obligatorio conocimiento y consulta en estas áreas. Así mismo, como fuente adicional consultamos la Enciclopedia de las Enfermedades Metabólicas Humanas, editado por Scriver² y la Enciclopedia de la Trombosis y la Hemostasia, editada por Loscalzo.³

Objetivo

El objetivo de esta revisión es resumir los diversos tipos de trastornos en este linaje plástico, mencionando en lo posible, a la fecha de la publicación de este escrito, la naturaleza genética de estas entidades.

Hematofisiología plaquetaria

Dado que la circulación de la sangre ocurre en una clase muy especial de circuito cerrado en el cual el volumen de fluido circulante es mantenido finamente, en la homeostasis sistémica es evidente que un daño “una solución de discontinuidad” debe corregirse de inmediato. Posterior a la agresión de un vaso sanguíneo, ya sea intrínseco o extrínseco, las PQ se adhieren al sustrato subendotelial que

queda expuesto, proceso que se conoce como adhesión plaquetaria y es dependiente de una proteína denominada como factor von Willebrand (vWF), la cual tiene receptores sobre la superficie de PQ que corresponde al complejo formado por glicoproteína Ib, con sus subunidades gpIb-alfa y gpIb-beta, al igual que las glicoproteína gpV y gpIX. Otras proteínas involucradas en este fenómeno son los colágenos de la membrana basal endotelial (colágenos IV, VIII y XVIII), la fibronectina tipo 1, las trombospondinas, la vitronectina llamada proteína S) y las lamininas. Tanto las fibronectinas, como las trombospondinas, la vitronectina y el vWF son proteínas que fuera de estar formando parte de la matriz extracelular endotelial, pueden ser sintetizadas en forma variable y modesta por el hígado, las PQ y el endotelio mismo, y es por ello que participan en procesos de refuerzo activatorio “no adhesivo”. Así mismo, las diversas moléculas de la matriz extracelular atacada se pueden liberar y ser solubles, participando de igual manera en estos procesos de refuerzo activatorio no adhesivo.

Luego se presenta un proceso denominado agregación o cohesión de PQ el cual depende de la unión del factor de coagulación plasmático o fibrinógeno a los dímeros integrínicos gpIIb/IIIa en la superficie de PQ.⁴

Estos dos pasos iniciales son dependientes de moléculas de adhesión celular que están dentro de las PQ ligadas al citoesqueleto y pueden desencadenar cascadas de señalamiento intracelular. De manera accesoria el sistema de proteínas membranales CD40/CD40L es expresado tanto por PQ, como células endoteliales, musculares lisas vasculares y las de la adventicia. CD40 y CD40L pertenecen respectivamente a los receptores y a los ligandos de la superfamilia del TNF (factor de necrosis tumoral). La interacción y activación de CD40 por CD40L conlleva a una cascada de segundos mensajeros derivados a partir de CD40, lo cual se correlaciona con activación de PQ y proliferación de las células murales de los vasos, y de linfocitos T que estén presentes en la escena. Como si fuera poco la presencia de una secuencia motivo proteico KGD (lisina-glicina-ácido

aspártico) en CD40L, le permite ser reconocida por las diversas integrinas. En la **Tabla 1** se listan las distintas proteínas plaquetarias de importancia para esta revisión.^{5,6,7,8}

La gran mayoría de estas moléculas son dímeros integrínicos que necesitan accesoriamente de moléculas de la familia de las tetraspaninas, como CD9 (llamada DRAP27, p24 o MRP1), CD63 (denominada granulofisina o LAMP3) y CD151 (conocida como PETA3, Mer2 o SFA1).⁹ Otras moléculas expresadas en PQ activadas para amplificación de la señal de transducción intracelular, son una lectina del tipo C denominada CD69 (AIM) y las moléculas de translocación lisosomal a plasmalema tras activación: CD107a (LAMP1) y CD107b (LAMP2).^{10,11} Una molécula conocida como CD147 (llamada EMMPRIN, basigina, 5 A11, CE9, HT7, M6, Neurotelina o OX47) parece ser importante para la adhesión, además de ser un receptor de membrana para versiones extracelulares de las ciclofilinas A y B, que son inmunochaperones, de tal forma que hay una regulación plaquetaria por el sistema inmunológico.¹²

Tras este paso, en la PQ se genera una cascada de transducción de señales y de segundos mensajeros, que desencadena la activación citoesquelética para promover la degranulación en forma secundaria, que conlleva la secreción a partir de los gránulos densos de ADP (adenosina-di-fosfato), la cual recluta más PQ al sitio para su agregación y la serotonina que garantiza el fenómeno vascular vasoconstrictivo. Los receptores plaquetarios para purinas como ADP y ATP, son los purina-receptores P2X1, P2Y1 y P2Y12.^{13,14}

La activación de PQ induce reacciones enzimáticas generadoras de autocoides eicosanoides tales como las prostaglandinas y los tromboxanos. Dentro de los últimos el TXA2 desempeña labor importante en la coagulación, que junto con el ADP favorece mayor agregación plaquetaria.

La activación de PQ desde el punto de vista de la transducción de señales y la cascada de segundos

mensajeros, es dependiente de la vía de los fosfolipos y el calcio, con la consecuente activación de proteínas-kinasas que fosforilan diversos componentes que favorecen la disposición citoesquelética, la exocitosis granular y la activación de enzimas, generadoras de autocoides así como el cambio de una forma discoide a una forma esferoide equinocítica, biodinámicamente eficaz para el proceso de la coagulación. Una proteína al parecer esencial para la activación de PQ es la pleckstrina 1 (su familiar pleckstrin 2 es ubicua) o también denominada trombastenina, la cual es fosforilada por la proteína-kinasa C plaquetaria (isoenzima sin definición clara).¹⁵

Este proceso es regulado estrictamente por factores antiadhesivos y antiagregantes en la medida en que hay resolución del daño y es así como el autoide eicosanoide prostaciclina (PGI2) liberado por el endotelio vascular y el NO (óxido nítrico), pueden favorecer la antiagregación. Los mecanismos inhibitorios de la activación plaquetaria tales como PGI2 y NO facultan la estimulación de cascadas de segundos mensajeros del tipo AMPc y GMPc, los cuales activan las quinasas PKAs y PKGs que fosforilan la proteína VASP (del inglés *Vasodilatador stimulated phosphoprotein*). VASP fosforilada se asocia con la vinculina y estabiliza el citoesqueleto microfilamentario de la PQ. Es necesario comentar que las PQ expresan tanto la isoenzima constitutiva neuronal como la constitutiva endotelial de las NO-sintetasas (óxido nítrico-sintetasas) y que existen dos isoenzimas de PKG, la PKGI del músculo liso, las PQ y el cerebelo y la PKGII de expresión cerebral, pulmonar y de la mucosa intestinal. El GMPc tiene un rol bifásico que al principio es estimulador de la activación plaquetaria, mientras que después es un inhibidor, como lo comentamos antes.¹⁶

En la membrana plasmática de las células endoteliales existe una ADP/ATPasa denominada CD39, la cual cataboliza a estas purinas y en esa forma colabora con la resolución del proceso.¹⁷

Volviendo a la temática de la activación, también es pertinente mencionar que la PQ libera factores de

Tabla I. Glicoproteínas membranales plaquetarias

GLICOPROTEINA RECEPTOR	NOMENCLATURA INTEGRÍNICA	NOMENCLATURA HEMATO-INMUNE ALTERNA: CD (CLUSTER DIFFERENTIATION)	BLANCO LIGANDO
Complejo gpV, gpIX y dímero gpIb (cadena gpIb-alfa o glicocalina y cadena gpIb-beta)	No aplicable	CD42a: gpIX, CD42b: gpIa CD42c: gpIb, CD42d: gpV	VWF, trombina
Complejo gpIIb y gpIIIa	AlfaIIb/beta3	CD41b/CD61	Fibrinógeno, vWF, fibronectinas, vitronectina (proteína S)
Complejo gpIIb y gpIIIa	Alfa2/beta1 o complejo VLA2	CD49b/CD29	Colágenos
GpVI	Ninguna	Ninguna	Ninguna
GpIIb o también denominado gpIV	Ninguna	Cd36	Colágenos, trombospondinas, lipoproteína LDL, fosfolípidos aniónicos, segmentos externos de los fotorreceptores bastones, cuerpos apoptóticos, ácidos grasos de cadenas largas
Complejo gpIIb y gpIIIa	Alfa5/beta1 (también se denomina complejo VLA5)	CD49E/CD29	Fibronectinas. ¿Lamininas?
Complejo gpIIb y gpIIIa	Alfa6/beta1 (también se denomina complejo VLA6)	CD49f/CD29	Lamininas
Complejo gpIIIa con integrina alfaV	Alfa/beta3	Cd52/cd61	Vitronectina (proteína S), osteopontina, fibrinógeno, vwf
PECAM1		Cd31	CD31, alfaV/beta3, glicosamino-glicanos
Selectina P o PADGEM o GMP140		CD62P	PSGL1, nectadrina (CD24 o HSA-heat stable antigen-)
LFA1	Alfa/beta2	CD11a/CD18	ICAM1(CD54)

coagulación como la subunidad alfa del factor FVIII y el factor FV, para favorecer la formación de la red de fibrina generada a partir del fibrinógeno.

Aquí el papel colateral que posee la activación de la cascada de la coagulación es llamativo, dado que la trombina puede activar los receptores plaquetarios PARs (del inglés *protease activated receptor*) PAR1 y PAR4. Los PARs son proteínas membranales que pertenecen a la familia de los receptores serpentina asociados con sistemas de proteínas G triméricos. Sin embargo, son muy atípicos en su comportamiento por cuanto proteasas como la trombina ejercen una acción proteolítica sobre la región extracelular de los receptores, lo que conlleva a la liberación de un péptido extracelular y colateralmente a la activación de una cascada de segundos mensajeros. Esto también es un campo de investigación de frontera en la medida en que los PARs son blanco para una gran diversidad de enzimas y por ende las PQ pueden ser activadas por diversos estímulos, tales como la degradación leucocitaria o las células neoplásicas metastásicas.^{18,19,20}

Las PQ también liberan la quimocina PF4 (factor plaquetario 4) que es quimiotáctico y recluta inmunocitos, como monocitos y neutrófilos, para favorecer, dependiendo de las necesidades, una respuesta inmunológica y en el caso del neutrófilo, la degradación del tejido lesionado.²¹ Las PQ además son verdaderos sáculos llenos de factores de crecimiento y proteasas que favorecen, dependiendo de la magnitud del daño, la degradación del tejido alterado y su posterior regeneración.

La activación fuerte y continuada de las PQ hace que ellas liberen lo que se denomina como micro-partículas o microvesículas plaquetarias (del inglés PDMP *platelet derived microparticles*) las cuales son en contenido y función similares a las PQ y son versiones especializadas de lo que hoy se designa como “exosomas”, que serían un mecanismo de amplificación funcional.²²

Es de importancia mencionar la evidencia contundente de receptores plaquetarios para lipoproteínas

LDL (lipoproteínas de baja densidad) y HDL (lipoproteínas de alta densidad),^{23,24,25,26,27} al igual que receptores para hormonas y factores de crecimiento como la melatonina,^{28,29} la leptina y la prolactina,³⁰ el HGF/SF (factor de crecimiento hepático/factor de diseminación)³¹ y la trombopoyetina,³² e incluso receptores para angiotensina II (angII-R-tipo I).³³ La melatonina posee funciones diversas e incluso en este caso particular, en la trombopoyesis; la leptina ejerce una acción estimuladora protrombógena sobre estos plastos, pero al parecer sólo en el síndrome metabólico; el HGF ejerce una acción inhibitoria bajo cualquier contexto y la trombopoyetina como un regulador del tipo estimulatorio y activatorio, aunque de baja potencia. Lo curioso e interesante es que HGF es un marcador de aterosclerosis y/o trombosis, pero se correlaciona en forma directa con un potencial anti-trombótico y proangiogénico de tal forma que se comporta como un retrocontrol negativo fisiopatológicamente, bajo las circunstancias mencionadas. Por último, hoy el conocimiento de la regulación REDOX (reducción-oxidación) de la fisiología y fisiopatología plaquetaria es un evento definitivo y recién se está comenzando a comprender, dada su complejidad.³⁴

Clasificación patobiológica

Para tener una guía en la lectura y estudio de este artículo, a continuación se mencionarán los parámetros generales de clasificación y estudio que aplicaremos.

I-Defectos en la trombopoyesis.

II-Defectos en la adhesión de PQ.

III-Defectos en la agregación de PQ.

IV-Defectos intrínsecos de PQ.

V-Defectos de la interacción de la PQ con proteínas procoagulante.

VI-Otros defectos.

I-Defectos en la trombopoyesis

La generación de las PQ se hace en el órgano mieloide en la médula ósea, a partir de la fragmentación citoplasmática de una célula poliploide denominada como megacariocito, la cual debe estar en su estadio terminal de diferenciación IV. La célula madre megacariocítica se genera a partir de la célula madre mieloide y el proceso es dependiente de genes maestros como GATA1, NFE2, AML1, HOXA11, FLI1, ETS1 y probablemente MKL1. La gran mayoría de estos codifican para factores de transcripción, como sucede con GATA1 que reconoce la tetrada de nucleótidos GATA en los promotores de genes blanco, cuya funcionalidad está relacionada con fenotipo plaquetario y eritroide. Este proceso es regulado también por factores de crecimiento tales como la trombopoyetina (TPO), el factor de crecimiento fibroblástico tipo 4 (FGF4), interleukina-6 (IL6), interleukina-11(IL11), factor inhibidor de la leucemia (LIF), factores de crecimiento derivados de las PQ (PDGFs) e incluso la serotonina a través de sus receptores 5-HT2B. También la serotonina por medio de sus receptores 5-HT2A y a través del segundo mensajero NO (óxido nítrico) es clave en el proceso de fragmentación citosólica para la génesis de las PQ. Una proteína citosólica multidominio proteica, denominada WASP (codificada por el gen anómalo en el síndrome de Wiskott-Aldrich), la cual entre sus funciones tiene la capacidad de regular el citoesqueleto microfilamentario y participa en una faceta trascendental en el proceso hemopoyético plaquetario. El papel de la matriz extracelular del órgano mieloide es evidente y existe un proteinglicano con una específica actividad trombopoyética, denominado factor estimulante del megacariocito, lubricina, hemangiopoyetina o proteinglicano 4. Varios defectos en la trombopoyesis son causados por genopatías en los genes codificantes de la TPO, del TPO-Receptor, de GATA1, AML1, HOXA11, FLI1, ETS1, WASP, así como en genes codificantes de componentes de la cascada de segundos mensajeros como la tirosina-kinasa citosólica JAK2. En la **Tabla 2** se resumen los diversos desórdenes originados por déficit en la producción (trombocitopenia) o exceso

en la producción trombopoyética (trombocitemia, trombocitosis).^{35,36,37,38,39,40,41,42,43,44}

II-Defectos en la adhesión plaquetaria

Diversos trastornos se encuentran dentro de esta categoría. En la **Tabla 3** se resumen los diversos desórdenes originados por disfunción en la adhesión plaquetaria.⁴⁵ La génesis de estas entidades se sustenta en que hay un defecto en componentes subendoteliales que deben ser reconocidos por glicoproteínas de PQ o en estas glicoproteínas receptor.^{46,47,48} De estas entidades son representativas la enfermedad de von Willebrand, la enfermedad de Bernard-Soulier, la deficiencia de la GpIV, la de receptores para colágenos y la de fibronectina tipo 1.

1. Enfermedad de von Willebrand

Es una hemorragiopatía que puede presentarse de preferencia con herencia autosómica dominante, donde el gen afectado es el que codifica para una proteína de la matriz extracelular denominada como factor von Willebrand (vWF), producida primordialmente por las células endoteliales y almacenada junto con la selectina P (molécula de adhesión celular también denominada como CD62P) en los cuerpos de Weibel-Palade. La produce el hígado y las PQ, se une al factor VIII de la coagulación y lo estabiliza. Puede ser un trastorno adquirido y se clasifica como tipo 2.^{49,50}

2. Púrpura trombocitopénica trombótica adquirida o familiar de Schulman-Upshaw

Es un trastorno protrombogénico en el cual no hay degradación fisiológica del factor vWF durante la fase de resolución, que ocasiona que su vida media aumente y genere la tendencia trombótica. El gen afectado codifica para una zinc-metaloproteasa ADAMTS13 (denominada vWFCP-del inglés-*von Willebrand factor-cleaving protease*-).⁵¹ En un mecanismo inmuno-mediado con autoanticuerpos contra ADAMTS13 que causan púrpuras trombocitopénicas trombóticas.^{52,53}

Tabla 2. I. Defectos en la trombopoyesis

- 1.** Desorden plaquetario trombocitopénico familiar asociado con malignidad mieloide (MIM601399). El gen afectado corresponde RUNX1 (denominado CBFA2/AML1) (MIM151385). Su localización cromosómica es 21q22.3.
- 2.** Trombocitopenia.
 - 2.1.** Ligada a X.
 - 2.1.1.** Ligada al gen WAS (MIM300392) y su localización cromosómica es Xp11.23-p11.22. La proteína codificada es un regulador de la actividad del citoesqueleto microfilamentario en particular lo relacionado con tráfico vesicular.
 - 2.1.1.1.** Síndrome de Wiskott-Aldrich (MIM301000) caracterizado por trombocitopenia e inmunodeficiencia y en ocasiones se suma a la triada el eczema cutáneo, pero es secundario a la inmunodeficiencia. Tiene otras variantes de herencia como la autosómica dominante (MIM600903) y la recesiva (MIM277970), donde aún los genes no han sido identificados.
 - 2.1.1.2.** Trombocitopenia aislada. No catalogado aún en MIM.
 - 2.1.2.** Ligada al gen GATA1 (MIM305371). Su localización cromosómica es Xp11.23.
 - 2.1.2.1.** Con anemia diseritropoyética asociada (MIM300367).
 - 2.1.2.2.** Macrotrombocitopenia aislada. No catalogado aún en MIM.
 - 2.1.2.3.** Macrotrombocitopenia con beta-talassemia (MIM314050).
 - 2.1.3.** Con IgA elevada y nefropatía tipo glomerulonefritis de Berger (MIM314000).
 - 2.1.4.** Trombocitopenia aislada o tipo 1 (MIM313900). Su presentación clínica puede ser intermitente o no.
 - 2.2.** Tipo 2, de herencia autosómica dominante (MIM188000) y donde se han establecido 2 FLJ14813 (MIM608221) y THC2 (aún no catalogado en MIM). Ambos genes tienen la localización cromosómica 10p12.1.
 - 2.3.** Autosómica recesiva (MIM273900).
 - 2.4.** Otras.
 - 2.4.1.** Trombocitopenia familiar con plaquetas gigantes (MIM137560).
 - 2.4.2.** Síndrome IVIC/OORS (Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas/Síndrome oculo-oto-radial), con herencia autosómica dominante (MIM147750).
 - 2.4.3.** Trombocitopenia familiar cíclica de García (MIM188020).
 - 2.4.4.** Trombocitopenia familiar aislada con herencia autosómica dominante (MIM188000).
 - 2.4.5.** Trombocitopenia con osteocondrodisplasia rizomélica, agenesia callosa, hidrocefalia e hipertensión arterial, con presentación esporádica (MIM166990).
 - 2.4.6.** Trombocitopenia amegacariocítica congénita con presentación esporádica (MIM604498). El gen afectado corresponde al MPL (MIM159530) y codifica el receptor para trombopoyetina. Se clasifica en tipo 1 y tipo 2, siendo la primera la versión fenotípica más severa.
 - 2.4.7.** Trombocitopenia dismegacariopoyética tipo Paris-Trousseau. Su causa es una aberración cromosómica estructural en el cromosoma 11, la cual es considerada un síndrome de genes contiguos (también llamados de aneusomía segmentaria) y la trombocitopenia se explica por la ausencia en particular de los genes reguladores de la hematopoyesis FLII (MIM193067) y ETS1 (MIM164720), los cuales codifican para factores de transcripción génica. Es macrotrombocitopénica.

Tabla 2. I. Defectos en la trombopoyesis (continuación)

- 2.4.7.1.** Con gránulos alfa normales (MIM600588).
- 2.4.7.2.** Con gránulos alfa gigantes (MIM188025).
- 2.4.7.3.** Síndrome de Jacobsen (MIM147791) caracterizado por delección parcial cromosómica 11q (incluso monosomía), con anomalías adicionales, como retardo mental.
- 2.4.8.** Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radio-ulnar (MIM605432), autosómica dominante. El gen afectado es HOXA11 (MIM142958), codificante de un factor de transcripción génica y su localización cromosómica es 7p15-14.2.
- 2.4.9.** Trombocitopenia con focomelia, encefalocele, y malformaciones urogenitales de Von Voss-Cherstvoy (MIM223340), también denominado Síndrome DK, iniciales de los nombre de los pacientes en quienes se detectó por primera vez.
- 2.4.10.** Trombocitopenia familiar o esporádica con ausencia de radio (TAR) y/o tetrafocomelia (MIM274000).
- 2.4.11.** Trombocitopenia con trombostenia autosómica dominante (MIM187900).
- 2.4.12.** Síndrome de trombocitopenia-hemangioma de Kasabach-Meritt, de naturaleza esporádica (MIM141000).
- 2.4.13.** Síndrome del histiocito azul marino (MIM269600), de herencia autosómica dominante. El gen afectado codifica para la APOE (Apolipoproteína E) (MIM107741) y su localización cromosómica es 19q13.2. Genopatías en APOE, que generan poli-alelismo poblacional con haplotipos protectores o de riesgo, se correlacionan con enfermedad de Alzheimer, hiperlipoproteinemia tipo III autosómica recesiva o dominante, Susceptibilidad a aterosclerosis, disbetalipoproteinemia familiar, apolipoproteinemia E1 hipertriglicéridemiante, hipercolesterolemia con hipertriglicéridemia tipo III. Susceptibilidad a enfermedad coronaria, cirrosis hepática y esclerosis lateral amiotrófica.
- 2.4.14.** Síndrome de displasia hematodiasfisiaria de Ghosal, de herencia autosómica recesiva (MIM231095).
- 3. Trombocitemia.**
- 3.1.** Esencial familiar, autosómica dominante o adquirida, catalogada (MIM187950) Se han identificado 3 genes: el codificante de la trombopoyetina (MIM600044) con localización cromosómica 3q26.3-27, el codificante del receptor para trombopoyetina (MIM159530) con localización cromosómica 1p34 y el codificante de la tirosina-kinasa citosólica JAK2 (MIM147796), con localización cromosómica 9p24.
- 3.2.** Trombocitosis microcítica familiar benigna (MIM601977).

3. Enfermedad de Bernard-Soulier

Es una hemorragiopatía con PQ grandes y trombocitopenia detectable, lo que en conjunto se denomina macrotrombocitopenia. El defecto se debe a la pérdida del receptor plaquetario para vWF. Se ha estimado que ocurre en uno de cada millón de recién nacidos vivos. Existen varios tipos, que se definen a continuación:

• *Tipo A*, donde el gen afectado codifica para la cadena alfa (cadena proteica llamada glicocalicina) de la glicoproteína membranal GpIb y su herencia es auto-

sómica recesiva, raras veces dominante, por defectos de impronta génica. Diversos polimorfismos en este mismo gen se han asociado con susceptibilidad a neuropatía óptica anterior isquémica no arterítica. Existe una variedad benigna autosómica dominante en el mediterráneo, en donde se han detectado alteraciones en el mismo gen produciendo macrotrombocitopenia, pero parece que no es el gen principal.

• *Tipo B*, cuando el gen afectado codifica para la cadena beta de la glicoproteína membranal GpIb y su herencia es autosómica recesiva.

Tabla 3.II. Defectos en la adhesión plaquetaria

- 1.** Enfermedad de von Willebrand. En la forma autosómica dominante (MIM193400) el gen afectado codifica una proteína de la matriz extracelular, denominada factor von Willebrand (vWF). Existe una forma autosómica recesiva (MIM277480).
- 2.** Macrotrombocitopenia de Bernard-Soulier (MIM231200).
 - 2.1.** Tipo A. El gen afectado codifica para la cadena alfa de la glicoproteína membranal GpI (MIM606672) y localizado cromosómicamente en 17pter-p12. Es de herencia autosómico recesivo (inusualmente dominante).
 - 2.1.1.1.** Existe una variedad benigna autosómica dominante en el mediterráneo (MIM153670).
 - 2.2.** Tipo B. El gen afectado codifica para la cadena beta de la glicoproteína membranal GpI (MIM138720) y su localización cromosómica es 22q11.2. Su herencia es autosómica recesiva.
 - 2.3.** Tipo C. El gen afectado codifica la glicoproteína membranal GpIX (MIM173515), su localización está en el cromosoma 3 y su herencia es autosómica recesiva.
 - 2.3.** Enfermedad pseudo von Willebrand (von Willebrand tipo plaquetario) (MIM177820). El gen afectado corresponde al que codifica la cadena alfa de la glicoproteína membranal GpI y su herencia es autosómica dominante. En algunas familias no es a causa de mutación en este gen, y por ende, existe otro u otros genes aún no definidos.
 - 2.4.** Otros macrotrombocitopenias con anormalidades de Gp de membrana.
 - 2.4.1.** Síndrome velocardiofacial de Di George (MIM188400). Existen múltiples variantes fenotípicas como el síndrome velocardiofacial puro de Sprintzen (MIM192430), malformaciones vasculares (MIM217095) o la facial conotruncal de Kinouchi-Takao (MIM aún no definido). El gen TBX1 (602054) es el principal implicado, codifica un factor de transcripción y se ha identificado un gen aislado en otras familias afectadas (MIM601362) en el cromosoma 10 (10p14-13).
 - 2.4.2.** Síndrome de macrotrombocitopenia con defectos de la válvula mitral.
- 3.** Deficiencia de la glicoproteína membranal GpIV (MIM603404), es causada por mutación en el gen codificante de la glicoproteína membranal GpIV (también denominada GpIIb o Cd36) (MIM173510), cuya localización cromosómica es 7q11.2.
 - 3.1.** Tipo 1. Expresión anómala en plaquetas y linaje monocito/macrófago.
 - 3.2.** Tipo 2. Expresión anómala sólo en plaquetas.
 - 3.3.** Otros; ¿Macrotrombocitopenia familiar con defectos en la glicosilación de GpIV? (MIM aún no definido).
- 4.** Receptores para colágenos.
 - 4.1.** Por defecto en el gen codificante de la glicoproteína membranal GpIa (MIM192974) con localización cromosómica 5q23-31.
 - 4.2.** Por defecto en el gen codificante de la glicoproteína membranal GpVI (MIM605546) con localización cromosómica 19q13.4.
- 5.** Defectos en la fibronectina tipo I.

Síndrome de Ehlers-Danlos tipo X (MIM225310). La fibronectina tipo I (MIM135600) es un miembro de la familia de las fibronectinas. El gen codificante se localiza en 2q34.

• *Tipo C*, donde el gen afectado codifica la glicoproteína membranal GpIX y su herencia es autosómica recesiva.

• *Tipo pseudo von Willebrand* (von Willebrand tipo plaquetario), cuyo gen afectado corresponde al que codifica la cadena alfa de la glicoproteína membranal GPI y su herencia es autosómica dominante.

En algunas familias no se observa mutación en este gen y por ende existen otro u otros genes aún no definidos. La patogenia de la enfermedad es compleja, si se suma que hay evidencias que el defecto principalmente afecta el ensamblaje del complejo formado por las glicoproteínas GpIb, GpV y GpIX y daña la interacción citosólica de las glicoproteínas membranales con el citoesqueleto microfilamentario. Además, se suma que los complejos formados por las glicoproteínas GpIb, GpIX y GpV los cuales son en promedio de 25.000 por PQ, son los principales sitios donde se ubica el ácido siálico en el glicocáliz de la PQ, lo que explicaría que la pérdida o baja expresión en la plasmalema del complejo conlleva baja expresión de ácido siálico y vida media corta plaquetaria. Muchos seres humanos son portadores sanos y sólo la consanguinidad hace que este tracto se vuelva homocigoto y se presente la entidad en la clínica.^{46,47,48,54}

4. Deficiencia de CD36

En la deficiencia de la glicoproteína membranal GpIV (denominada GpIIIb o CD36) la causa de mutación en el gen codificante CD36 es una proteína polifuncional translocadora de lípidos y un receptor de abrimiento (scavenger-receptor) del tipo B, expresado en el linaje fagocítico. CD36 es también receptor para lipoproteína LDL modificada (oxidada-oxLDL), trombospondinas, fosfolípidos aniónicos, segmentos externos de los fotorreceptores bastones, cuerpos apoptóticos, ácidos grasos de cadenas largas y colágenos. En CD36 se despliega también al sistema antigénico plaquetario isoantígeno NAK (a), que se ha relacionado con la génesis de ciertos tipos de púrpura trombocitopénica de origen inmune.

Existen polimorfismos en el gen codificante de CD36 que están relacionados con susceptibilidad, o en el extremo opuesto, reducción de riesgo frente a malaria cerebral, puesto que CD36 es un receptor para *Plasmodium falciparum*. También sus genopatías se han ligado a cardiopatía hipertrófica hereditaria e insulino-resistencia con dislipidemia.^{46,47,48,55}

5. Deficiencia de receptores para colágenos

Pacientes sin relación parental pueden presentar déficit de adhesión por defecto en el complejo integrínico GpIa/IIa (integrina alfa2/beta1) y la glicoproteína GpVI que se encuentra acoplada también a receptores FcGR (receptores para IgG) en particular del tipo IIA (corresponde en nomenclatura especializada a CD32A) y receptores para opsoninas del complemento, de tal forma que nos muestra el rol transportador de complejos inmunes que posee la PQ, al igual que su símil plástica, es decir el eritroplasto (o eritrocito, hematíe). No queda por demás mencionar que las PQ al igual que los eritrocitos presentan en su superficie protectinas contrarrestadoras de la actividad lítica del complemento sobre ellas.

Para complementar este núcleo “trombo-inmune” está el hallazgo del papel protagónico de las PQ en respuesta inmune alérgica, ya que ellas expresan los PCER (receptores para IgE) en forma constitutiva, tanto FcRI (receptores de alta afinidad) como FcRII (receptores de baja afinidad-CD23).^{46,47,48,56,57}

6. Síndrome de Ehlers Danlos tipo X

Un trastorno singular en su clase es el defecto en la fibronectina tipo 1, clasificado dentro del complejo del síndrome de Ehlers-Danlos como el X. La tipo 1 es un miembro de la familia de las fibronectinas que son proteínas de la matriz extracelular estabilizantes de colágenos fibrilares, pero fuera de ello funcionan como factores de la coagulación y son liberadas tanto a partir del subendotelio como de los gránulos alfa de las PQ. El receptor para fibronectina plaquetaria es el dímero integrínico alfa5/beta1 (alfa5 también llamado glicoproteína gpIc).^{46,47,48,58,59}

III-Defectos en la agregación/cohesión plaquetaria

En este grupo de defectos, se encuentra el conjunto de trastornos denominados como fibrinógenopatías, tales como la afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénita, donde los genes afectados codifican las cadenas alfa, beta y gamma del fibrinógeno, que es un factor de coagulación definitivo para la coagulación, ya que es el precursor de la fibrina. Existen mutaciones heredadas y otras adquiridas en estos genes, que generan trombofilia.^{46,47,48,60}

Por otra parte, la trombostenia de Glanzmann-Naegeli, de herencia autosómica recesiva, forma también parte de este grupo de trastornos. Se clasifica como tipo A, donde el gen afectado es el que codifica la integrina IIb (denominada CD41B o GpIIb) y la tipo B, que corresponde al que codifica la integrina beta3 (conocida como CD61 o gpIIIa). Existe una forma autosómica dominante en que el complejo dímero integrínico gpIIb/IIIa es receptor para el fibrinógeno. Se puede entender la magnitud del defecto si se tiene

en cuenta que cada PQ posee en promedio 50.000 dímeros integrínicos en su superficie y cada molécula de fibrinógeno dos sitios de interacción para los dímeros. Existe el estado de portador donde hay una reducción del 50% de dímeros integrínicos en la superficie, los cuales son asintomáticos y sólo son patógenos cuando un ser humano hereda dos tractos de portador de este mismo tipo o de otros genes relacionados con la hemostasia. Este complejo integrínico es blanco de autoinmunidad primaria o inducida por transfusiones en ciertos tipos de trombostenia adquirida o trombocitopenia autoinmune.^{61,62}

Una entidad de herencia autosómica dominante se debe al defecto caracterizado por la falta de respuesta a TXA2 donde se ha detectado la presencia de la mutación Arg60Leu en el receptor.⁶³ De la misma manera, mutaciones en los genes codificantes de los purina-receptor P2X1 y P2Y12 explican el déficit de agregación dependiente de ADP.^{64,65} En la **Tabla 4** se resumen los diversos desórdenes originados por disfunción en la agregación plaquetaria.

Tabla 4.III. Defectos en la agregación (cohesión) plaquetaria

- 1.** Fibrinogenopatías (afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénita) (MIM202400), donde los genes afectados codifican las cadenas alfa (MIM134820), beta (MIM134830) y gamma (134850), del fibrinógeno. Los genes de las cadenas alfa, beta y gamma se localizan en 4q28. Existen también algunas mutaciones en estos genes que generan contrariamente trombofilia.
- 2.** Trombostenia de Glanzmann-Naegeli (MIM273800) de herencia autosómica recesiva.
 - 2.1.** Tipo A. El gen afectado es el que codifica la integrina lib (CD41B o gpIIb) (MIM607759), el cual se localiza en 17q21.32.
 - 2.2.** Tipo B. El gen afectado es el que codifica la integrina beta3 o CD61 o gpIIIa (MIM173470), y su localización cromosómica es también en 17q21.32.
 - 2.3.** De herencia autosómica dominante (MIM187800).
- 3.** Defectos en los receptores para purinas, en particular adenosina. MIM aún no definido. autosómica recesiva.
 - 3.1.** P2X1 (MIM600845), su localización cromosómica es 17p13.3.
 - 3.2.** P2Y12 (MIM600515), su localización cromosómica es 3q24-25.
- 4.** Defecto en el receptor para TXA2 (MIM aún no definido). Por defectos en el gen codificante del receptor para TXA2 (MIM188070) y su localización cromosómica es 19p13.3. Herencia es autosómica dominante.

Polimorfismos génicos en glicoproteínas plaquetarias

Múltiples variaciones genéticas del tipo polimorfismos génicos han sido identificadas en grupos de riesgo para afecciones con defectos hemostáticos, como son las enfermedades trombóticas venosas y/o arteriales. Dentro de estos se encuentran, entre otros:

- SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido) en los diversos genes codificantes de las trombospondinas.
- Alelos génicos variables en el gen codificante de gpIb-alfa, denominados VNTRs (del inglés variable number of tandem repeats) los cuales dependiendo del número de repeticiones de una secuencia de 39 pares de bases codificante de 13 aminoácidos, se denominan VNTR-A, VNTR-B, VNTR-C y VNTR-D, de los cuales el primero tiene el mayor número.
- El polimorfismo C3550T en gpIb-alfa que genera la variante aloantigénica HPA2.
- El alelo génico variable gpIb-alfa-5C de gpIb-alfa; y el alelo génico variable denominado alelo 1 de la integrina alfa2.
- Uno de los más estudiados es un polimorfismo altamente difundido en ciertas poblaciones humanas que se ubican en el codificante de gpIIIa, que corresponde a la integrina beta3. Genera dos alelos P1(A) y P2(A), también denominados ITGB3*001 e ITGB3*002. P2(A) es un aloantígeno de PQ. La diferencia clave es la sustitución en la posición aminoacídica 33 de una leucina encontrada en P1(A) hacia una prolina, generando esto último a P2(A). PL(A1) se encuentra hasta en el 85% de la población caucásica, mientras que PL(A2) se encuentra en el 15% restante. El gen codificante de la integrina beta3 es recesivo, de tal forma que se expresan los dos alelos originando haplotipos en los seres humanos de la clase heterocigota

PL(A1)/PL(A2) y homocigota PL(A1)/PL(A1) o PL(A2)/PL(A2). Diversos estudios demuestran que los homocigotos para PL(A2) u heterocigotos que lo contienen, presentan un mayor riesgo de accidentes trombóticos.

A pesar de un gran número de polimorfismos identificados en genes de las cascadas de la coagulación y de la fibrinólisis y de receptores plaquetarios, en muy pocos hay evidencia de su rol patogénico y en muchos otros no hay causa o relación estadísticamente significativas, excepto en cohortes poblacionales muy particulares. Es un nuevo campo de la bioestadística y de la genética de poblaciones y por ende la identificación causal como tal es bastante compleja, dadas las redes epigenéticas y la variabilidad de factores ambientales. Por otro lado está la farmacogenética, que es una nueva rama de la ciencia que muestra como tales variaciones genéticas afectan la farmacodinámica ya sea de medicamentos en uso o de potencial empleo futuro. Así por ejemplo, se ha conocido la asociación entre los polimorfismos PL(A1/A2) y la sensibilidad o resistencia a la aspirina. La prevalencia de esta resistencia varía entre 5.5 y 45% en pacientes con enfermedades cardiovasculares como ha sido demostrado a través del laboratorio de patología clínica.^{66,67,68,69,70,71}

IV-Defectos intrínsecos plaquetarios

Comprende una gran cantidad de entidades como anomalías deficitarias en gránulos, defectos en la transducción de señales, anomalías en la dinámica de los fosfolípidos y el calcio, trastornos relacionados con anomalías en la vía del ácido araquidónico y síntesis de TXA₂, y defectos en la regulación citoesquelética y del tráfico vesicular.⁷² En la **Tabla 5** se resumen los diversos desórdenes conocidos por daño intrínseco plaquetario.

1. Anormalidades en los gránulos

Hay deficiencia en su almacenamiento (storage pool disease-SPD), la cual se considera que ocurre en 10 a 15% de los pacientes con trastornos congénitos de

Tabla 5.IV. Defectos intrínsecos plaquetarios**1. Anormalidades en los gránulos.**

1.1. Deficiencia en el almacenamiento (storage pool disease-SPD) (MIM185050). El gen ligado probablemente corresponde al codificante de la selectina P (CD62P) (MIM173610) y su localización cromosómica es 1q23-25.

1.1.1. Gránulos delta (MIM203300). Herencia autosómica recesiva.

1.1.2. Gránulos alfa: es una macrotrombocitopenia que se denomina síndrome de la PQ gris (MIM139090). Con variedades clásica y con defecto para la adhesión dependiente de colágenos.

1.1.3. Mixta (MIM no definido aún).

1.2. Deficiencia tipo PQ Quebec (MIM601709), es autosómico dominante y su génesis al parecer está asociada con una anormal proteólisis de los gránulos alfa, deficiencia del factor V de PQ y de su proteína asociada, denominada como multimerina presente en los mismos gránulos y un marcado daño en la agregación dependiente de catecolaminas como rasgo característico.

2. Defectos en las señales de transducción: defectos post-receptor:**2.1.1. Hemorragíparos.**

2.1.1.1. En la respuesta a purinas (ej: ADP). Aún no catalogado en MIM.

2.1.1.2. En la respuesta a TXA2. Aún no catalogado en MIM.

2.1.1.3. En la activación y cascada de segundo mensajeros dependiente del complejo integrínico IIb/IIIa. MIM aún no definido.

2.1.1.4. En la activación y cascada de segundos mensajeros dependiente del complejo gpl α /VI, que es el receptor de colágenos. Se ha demostrado daño en la activación colágeno dependiente de p72Syk. MIM aún no definido.

2.1.1.5. En la activación del sistema de proteínas G trimérico. MIM aún no definido.

2.1.1.6. En el gen codificante de galfa-q (MIM600998), el cual se ubica en 9q21.

2.1.1.7. En el gen codificante de galfa-s (MIM139320), el cual se ubica en 20q13.2.

2.1.1.8. En el gen codificante de galfa-i1 (MIM139310), el cual está ubicado en 7q21.

2.1.1.9. En el metabolismo de los fosfoinosítidos (MIM aún no definido), por posible defecto en el gen codificante de PLCbeta2 (MIM604114), localizado en 15q15.

2.1.1.10. En la movilización del calcio. MIM aún no definido.

2.1.1.11. En la fosforilación de la Pleckstrina (trombastenina). MIM aún no definido.

2.1.1.12. Defecto general en procesamiento de transducción de señales (MIM173590).

2.1.1.14. Receptor alfa2-adrenérgico (MIM173580). Este trastorno se debe a defectos en el gen codificante del receptor para catecolamina alfa2-adrenérgico (MIM104210), cuyo gen codificante se ubica en 10q24-26. Los sujetos son normales y el defecto sólo es *in vitro*.

2.1.2. Defectos protrombóticos:

2.1.2.1. Defecto en los receptores para prostaciclina de Vienna-Hietzing-Penzing (MIM262875). Se caracteriza por defectos en el gen codificante del receptor para PGI2 (prostaciclina) (MIM600022) y su localización cromosómica es 19q13.3.

2.1.2.2. Síndrome de la PQ pegajosa (del inglés sticky platelet syndrome), con hiperagregabilidad de las PQ y se clasifica como tipo I, es desencadenada por ADP y epinefrina tipo II si es frente sólo a epinefrina, y tipo III si es sólo a ADP. Se cree que hay una interrelación con polimorfismos génicos de la glicoproteína IIIa. No codificado aún en MIM.

3. Anormalidades en la vía del ácido araquidónico y síntesis de TXA2.

Tabla 5.IV. Defectos intrínsecos plaquetarios (continuación)

- 3.1.** Liberación del ácido araquidónico. No catalogado aún en MIM.
- 3.2.** Deficiencia de la ciclo-oxigenasa COX1 (MIM605735). El gen codificante de COX1 (MIM176805) se ubica en 9q32-33.3.
- 3.3.** Deficiencia de tromboxano sintetasa (MIM aún no definido). El gen codificante de la TXA2S (MIM274180) se localiza cromosómicamente en 7q34.
- 3.4.** Desorden familiar de liberación primario, relacionado probablemente con la biosíntesis y/o acción de TXA2 (MIM176630).
- 4.** Defectos en la regulación citoesquelética.
- 4.1.** Síndrome de Griscelli: Este trastorno, se clasifica en:
- 4.1.1.** Tipo 1. De predominio neurológico (MIM214450). Gen localizado en 15q21, codificante de la proteína miosina VA (MIM160777).
- 4.1.2.** Tipo 2. De predominio inmune (MIM607724). Gen localizado en 15q21, codificante de la proteína Rab27A (MIM603868). Existe una variante denominada PAID (albinismo parcial con inmunodeficiencia) (MIM603228) que es alélico a este trastorno.
- 4.1.3.** Tipo 3. De predominio hipomelanótico (MIM609227). Gen localizado en 2q37, codificante de la proteína melanofilina A (MIM606526). Este tipo también puede ser causada por mutaciones del gen codificante de la miosina VA.
- 4.1.4.** Síndrome neuroectodérmico melanolisosomal de Elejalde (MIM256710). Es una variedad fenotípica, al parecer del Griscelli tipo 1.
- 4.2.** Síndrome de Hermansky-Pudlak (MIM203300). Se han identificado 6 genes.
- 4.2.1.** HPS1 (MIM604982). Gen localizado en 10q23.1.
- 4.2.2.** HPS2 (MIM608233). Gen localizado en 5q14.1. El gen afectado codifica para la subunidad beta3A (MIM603401) del complejo AP3, acoplador de clatrina.
- 4.2.3.** HPS3 (MIM606118). Gen localizado en 3q24.
- 4.2.4.** HPS4 (MIM606682). Gen localizado en 22q11.2-12.2.
- 4.2.5.** HPS5 (MIM607521). Gen localizado en 11p15-13.
- 4.2.6.** HPS6 (MIM607522). Gen localizado en 10q24.32.
- 4.2.7.** HPS7 (aún no está catalogado en MIM). El gen afectado corresponde al codificante de la proteína denominada disbindina, proteína unidora 1 de la proteína denominada distrobrevina (MIM607145). La localización cromosómica está en 6p22.3.
- 4.3.** Síndrome de Chediak-Higashi (MIM214500). El gen afectado corresponde al codificante de LYST (MIM606897) y su localización cromosómica es 1q42.1-42.2.
- 4.4.** Síndrome de la PQ de White. Esta entidad es autosómica dominante y se caracteriza porque las PQ circulantes son hipogranulares y tienen fragmentos de aparato de Golgi desarrollado asociado con centriolos. Descrito en Minnesota en 1870 por Esther White. Aún no clasificado en MIM.
- 4.5.** Complejo de macrotrombocitopenia
- 4.5.1.** Por defectos en la miosina IX (MIM160775), son trastornos de herencia autosómica dominante:
- 5.** Otros defectos: deficiencia de calpaína PQ: síndrome de la PQ de Montreal. Herencia autosómica dominante. Es un tipo de macrotrombocitopenia.

la hemostasia. El gen ligado es probable que corresponda al codificante de la selectina P (conocida como CD62P). La deficiencia puede afectar los gránulos delta (o densos), los alfa (síndrome de la plaqueta gris) o puede ser un trastorno mixto. La más frecuente es la primera. No afecta los gránulos lambda que corresponden a los lisosomas plaquetarios.

El síndrome de la plaqueta gris es un tipo de macrotrombocitopenia, donde se han descrito anomalías en el flujo de calcio y reducción de la osteonectina (isoforma génica no especificada aún) presente en forma normal en los gránulos y se asocia clínicamente con esplenomegalia, síndrome de Marfan o fibrosis pulmonar.

Puede ser familiar o adquirido, como se ha identificado en desórdenes mieloproliferativos, mielodisplasias y leucemia mieloide aguda, así como en lupus eritematoso sistémico. Algunos pacientes cursan con hipertensión vascular pulmonar primaria dependiente de serotonina, lo que destaca el papel amortiguador plasmático que tienen las PQ al barrer la serotonina libre.

Polimorfismos génicos en el gen codificante de CD62P están asociados con otras condiciones humanas, tales como la atopia y protección contra infarto miocárdico. Un trastorno denominado deficiencia tipo PQ Quebec, de herencia autosómica dominante, al parecer se debe a una proteólisis anormal en los gránulos alfa, deficiencia del factor V plaquetario y de sus proteínas asociadas, denominadas como multimerinas (multimerin 1 y multimerin 2/endo-glix1) presentes en los mismos gránulos y además un marcado daño en la agregación dependiente de catecolaminas como rasgo característico.⁷³

2. Defectos en la transducción de señales post-receptor

2.1-Defectos hemorrágicos

Son debidos a alteraciones en las cascadas de segundos mensajeros desencadenadas por los purina-

receptor para adenosina (P2X1, P2Y1 y P2Y12), el receptor para TXA2, el receptor alfa2-adrenérgico (para epinefrina/adrenalina) y es probable el PAF-R (receptor para los factores activadores de las PQ).

P2Y12 está acoplado a un sistema de proteínas G trimérico con una subunidad alfa inhibitoria (alfa I1), que permite la inhibición de la adenilil-ciclasa plaquetaria (isoenzima no definida aún); P2X1 es un canal de eflujo para sodio y calcio; el alfa2-adrenérgico-receptor está acoplado a un sistema de proteínas G con subunidad alfa I1, con capacidad estimuladora de canales de potasio e inhibitoria de la adenilil-ciclasa (isoenzima no establecida aún en PQ); y P2Y1 está acoplado a un sistema de proteínas G trimérico con subunidad alfa del tipo Gq, que activa fosfolipasa C isoenzimas beta (PLCBs), lo que desencadena la cascada de fosfoinosítidos-calcio.^{74,75,76,77}

Las observaciones a lo largo de estos años han dificultado formar un concepto claro del defecto, puesto que la experimentación muestra deficiencias plurales frente a varios agentes agregantes, lo que hace pensar que el defecto debe localizarse más hacia componentes de las cascadas de segundos mensajeros.

Se han detectado anomalías en la activación, la traducción de señales y cascada de segundos mensajeros, dependientes del complejo integrínico IIb/IIIa y del complejo gpIa/VI. Incluso se ha demostrado daño en la activación del colágeno dependiente a nivel citosólico de p72Syk, pero no de otras tirosina-kinasas citosólicas involucradas en el señalamiento, así como defectos en la activación del sistema de proteínas G trimérico (Galfa-I1, Galfa-q, Galfa-s y Galfa 12/13). En este último caso, dado que estas subunidades de las proteínas G son ubicuas, el trastorno se caracteriza por tendencia hemorrágica, braquidactilia y retardo mental. También existe tromboplastopatía específica o aislada, lo que hace pensar en los mecanismos de selectividad tejido-específico, que aún se desconocen. Alteraciones en este gen se encuentran además en el pseudohipoparatiroidismo tipo Ia, osteodistrofia hereditaria de Albright, síndrome de neoplasia endocrina múltiple de Mc Cune-

Albright y heteroplasia ósea progresiva. Mutaciones activantes pro-oncogénicas se encuentran también en neoplasias endocrinas esporádicas.^{74,75,76,78}

2.2-Defectos protrombóticos

Se ha descrito una entidad protrombótica por déficit de respuesta antitrombótica a la prostaciclina (PGI₂), caracterizada por un defecto en el receptor aún no bien definido que se denomina enfermedad de Vienna-Hietzing-Penzing.⁷⁹

Otra entidad de herencia autosómica dominante, el síndrome de la PQ pegajosa (del inglés sticky platelet syndrome), se caracteriza por la hiperagregabilidad de las PQ y se clasifica como tipo I. Es desencadenada por ADP y epinefrina tipo II si es frente sólo a epinefrina y tipo III si es sólo a ADP.⁸⁰

3. Defectos en la dinámica de los fosfoinosítidos y el calcio

Se han detectado múltiples defectos en la biodinámica de la fosfolipasa C isoenzima beta2 (PLCbeta2), a pesar de que las PQ poseen en orden cualitativo las isoenzimas gamma 2, beta 2, beta 3, beta 1, gamma 1, delta 1 y beta 4. La fosfolipasa C isoenzima beta 2 es ubicua y la selectividad del defecto es aún un misterio biológico. Defectos en la movilización del calcio, en la fosforilación de la pleckstrina (también denominada trombastenina) se agrupan bajo esta denominación. El problema es que aun no se ha podido encontrar un defecto que parece ser epigenético.^{81,}

^{82, 83,84,85,86,87,88,89,90}

4. Trastornos relacionados con anormalidades en la vía del ácido araquidónico y síntesis de TXA2

Se deben a baja liberación del ácido araquidónico, deficiencia de la ciclo-oxigenasa COX1, del tromboxano-sintetasa o por déficit en la liberación primaria, relacionados probablemente con la biosíntesis y/o acción de TXA2. Se estima que anormalidades en la producción de TXA2 explican en el 20% de los defectos congénitos plaquetarios. Se postula

también en algunos casos defectos en la fosfolipasa A2 plaquetaria, pero falta aun investigación. Al igual que para los defectos en la dinámica de fosfoinosítidos y calcio, se sospecha un defecto epigenético.^{90,91,92,93,94,95}

5. Defectos en la regulación citoesquelética y del tráfico vesicular

Constituye un conjunto de entidades con signos variables de hemorragiopatía, inmunodeficiencia, hipomelanosis (o albinismo) e incluso en algunos casos hemofagocitosis, como el síndrome de Griscelli, donde los genes afectados corresponden a la miosina VA, la Rab27A y la melanofilina; el síndrome Hermansky-Pudlak, con 6 genes identificados tales como el que codifica para la subunidad beta3A (del complejo AP3 acoplador de clatrina) y la proteína denominada disbindina, que es una proteína unidora de la distrobrevina; y el síndrome de Chediak-Higashi donde el gen afectado corresponde a la proteína de tráfico vesicular LYST. También forma parte de estos defectos la enfermedad de Wiskott-Aldrich, que como ya mencionamos antes también se relaciona con defectos de trombopoyesis. Por último existe un grupo de entidades de alta variabilidad fenotípica donde el gen afectado corresponde al codificante de la miosina IX, pero esto lo analizaremos bajo el contexto del síndrome de la PQ gigante.^{96,97,98,99,100}

V-Defectos de la interacción de la PQ con proteínas procoagulante (Tabla 6)

A la fecha se han detectado dos trastornos antagónicos, uno de ellos es el defecto en la interacción del complejo factor Va-Xa con las PQ, denominado síndrome de Scott, donde hay un probable defecto en la enzima ATP y calcio dependiente aminofosfolípido-translocasa, codificada por el gen ABCA1, la cual garantiza la exposición de los fosfolípidos procoagulantes como la fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina, y sólo si esto sucede se puede ensamblar el complejo protrombinasa. En el otro extremo está el síndrome de Stormoken, trastorno de naturaleza familiar donde hay una activación continua que

Tabla 6.V. Defectos de la interacción de la PQ con proteínas procoagulantes

1. Síndrome de Scoot (MIM262890), donde hay evidencia casi definitiva de un defecto en la enzima ATP dependiente aminofosfolípido-translocasa, codificada por el gen ABCA1 (MIM600046), ubicado en 9q22-31.
2. Síndrome de Stormoken (MIM185070), donde hay una activación continua constitutiva con rasgos dismorfológicos accesorios.
3. Déficit de fosfolípidos plaquetarios pro-coagulantes (o deficiencia de Factor 3 plaquetario) (MIM173450). Esporádico.

Tabla 7.VI. Otros defectos

1. Púrpura trombocitopénica trombótica adquirida o familiar de Schulman-Upshaw (MIM274150): el gen afectado corresponde a la proteasa ADAMTS13 (denominada vWFPCP) (MIM604134), gen localizado en 9p34.
2. Desorden no definido hemorragiopático familiar: autosómico dominante (MIM173420).
3. Atrombia esencial (MIM209050). Hemorragiopatía ligada a X predominantemente, con dos tipos fenotípicos definidos.
4. Hemorragiopatía tipo Texas (MIM605913), de herencia autonómica dominante con un probable gen implicado localizado en 1q23.
5. Síndrome de Gardner-Diamond. Trastorno esporádico (MIM aún no definido).
6. Síndrome de Down.

curso con diátesis hemorrágica y se acompaña de miosis, fatiga muscular, migraña, dislexia e ictiosis. Genopatías en ABCA1 se ligan a deficiencia de HDL, en particular la tipo 1 (denominada an-alfalipoproteinemia o enfermedad de Tangier) y la tipo 2. En contraste se han encontrado polimorfismos génicos ligados a protección frente a enfermedad coronaria en presencia de hipercolesterolemia familiar.^{101,102,103,104,105}

VI-Otros defectos (Tabla 7)

El síndrome de Gardner-Diamond es una entidad esporádica conocida como púrpura psicógena con sensibilización autoeritrocitaria, donde hay hemorragiopatía en pacientes con trastorno neuropsiquiátrico. Algunos pacientes tienen pruebas hematológicas que muestran defectos de la agregación, pero el

fenómeno y la entidad aún son debatidos.¹⁰⁶

En el síndrome de Down se pueden encontrar manifestaciones que van desde trombocitopenia hasta trastorno mieloproliferativo transitorio o definitivo leucémico de tipo plaquetario.¹⁰⁷

El síndrome de la PQ gigante: ¿múltiples causas o múltiples fenotipos?

Este trastorno sindromático parece ser un defecto de glicoproteínas membranales. En la literatura aparece una gran cantidad de síndromes con diversos epónimos que hacen deducir un trasfondo polifenotípico con muy pocos genes comprometidos. Al igual que los desórdenes eritrocitarios que se expresan fenotípicamente como el síndrome anémico de factor intrínseco por membranopatías, el síndrome de la

PQ gigante a nivel molecular se explica igual, y consiste en que hay carencia de proteínas que anclan el citoesqueleto a la membrana para que en el caso de las PQ conserven la forma de discos biconvexos y al activarse se genere la forma discoide equinocítica. Fuera de ello muchas de estas glicoproteínas son receptores para adhesión y de ahí deriva el resto de la patogenia. Se puede clasificar como un síndrome de hipofuncionalidad plaquetario cualitativo y/o cuantitativo, caracterizado por macrotrombocitopenia [PQ gigantes y/o trombocitopenia (de grados variables)] y/o tendencia hemorrágica que puede estar ausente.

En general el síndrome de macrotrombocitopenia se clasifica en cuatro grupos, para un total de 13 trastornos identificados a la fecha del presente documento:

- Por defectos de proteínas estructurales, con o sin inclusiones leucocitarias y la presencia variable de manifestaciones sistémicas acompañantes: son diez trastornos.
- Por defecto en la calpaína específica plaquetaria (isoenzima no definida aún), caracterizando únicamente el síndrome de la PQ de Montreal, de herencia autosómica dominante.
- Por anomalías en los gránulos alfa: un solo trastorno identificado como el síndrome de la PQ gris.
- La trombocitopenia asociada al síndrome 11q23 de Paris-Trosseau.

Los defectos de membrana son evidentes y es así como en el síndrome de Bernard Soulier hay defectos del complejo gplb-IX-V; en la entidad denominada síndrome velocardiocéfalo hay defectos en la glicoproteína gplb; en el de macrotrombocitopenia con defectos de la válvula mitral de Becker, de herencia autosómica recesiva, hay ausencia en la superficie de las glicoproteínas Gg Ia/ Ic/IIa; y en la entidad denominada macrotrombocitopenia familiar de herencia autosómica dominante, hay déficit de Gp IV, con un defecto de glicosilación en esta glicoproteína.

El síndrome velocardiocéfalo de DiGeorge es uno de genes contiguos (o aneusomía segmentaria), aunque puede presentar herencia autosómica recesiva con ausencia de defecto plaquetario, donde uno de los genes corresponde al codificante de Gplbeta y otro al que codifica el factor de transcripción TBX1. Es el síndrome de aneusomía segmentaria con delección 22q11.2, que se caracteriza por defecto en el desarrollo de los derivados de la tercera y cuarta bolsas faríngeas con hipoplasia tímica (inclusive aislada, denominada Síndrome de Nezelof) y de glándula paratiroides. Incluye múltiples variantes fenotípicas como el síndrome velocardiocéfalo puro de Sprintzen, la anomalía facial conotruncal de Kinouchi-Takao o varios defectos aislados de los tractos de salida cardiovasculares, tales como la tetralogía de Fallot, el tronco arterioso y el arco aórtico interrumpido.

En el caso de la macrotrombocitopenia con defectos de la válvula mitral hay ausencia de las tres glicoproteínas mencionadas. Se ha reportado en Puerto Rico con patrón de herencia autosómico recesivo, sin determinarse con claridad su génesis. En el síndrome por anomalía glicosilativa de GP IV, se ha visto defecto en la glicosilación de tipo sialización, con un patrón de herencia autosómico dominante.

En la genopatía del gen codificante de la miosina IX, el rasgo fundamental es la macrotrombocitopenia, asociada en forma variable con sordera neurosensorial y nefritis, cataratas e inclusiones leucocitarias, tales como los síndromes de Epstein, Sebastian, la anomalía de May-Hegglin, Eckstein y de Fechtner, todos ellos de herencia autosómica dominante. El mismo gen también está afectado en la degeneración cócleo-sacular, en la nomenclatura especializada "DFNA17", sigla que significa "sordera de tipo no sindromática autosómica dominante". Una posible entidad relacionada es el síndrome de Enyeart, caracterizado por herencia autosómica recesiva, con PQ que presentan pequeñas inclusiones, pero el gen no ha sido aún identificado.

1-Síndrome de la anomalía de May-Hegglin: función de PQ normal con inclusiones leucocitarias.

Nefritis, paraplegia espástica familiar, deficiencia de hormona de crecimiento y alta tendencia a infartos miocárdicos.

2-*Síndrome de Sebastián*: función de PQ cercana a la normal, con inclusiones estructuralmente distintas a las de anomalía de May-Hegglin.

3-*Síndrome de Fechtner*: función de PQ normal a variable y presencia de nefritis, sordera, glaucoma juvenil, cataratas e inclusiones similares a las del síndrome de Sebastián.

4-*Síndrome de Epstein*: disfunción de PQ sin inclusiones, acompañada de nefritis y sordera.

5-*Síndrome de Eckstein*: similar al de Epstein pero sin disfunción plaquetaria.

6-*Síndrome macrotrombocitopenia hereditaria*: acompañada de sordera, de patrón autosómico dominante. Hay una expresión anómala de glicoforina A en la superficie, que es un marcador eritroide. Es posible que haya otros genes relacionados.

En el síndrome de macrotrombocitopenia mediterránea se encuentra anemia hemolítica y esplenomegalia. No hay tendencia hemorrágica. Este trastorno es mediterráneo propio de la gente de Grecia, Italia y la península Balcánica. Algunos pacientes son heterocigotos para la genopatía de la enfermedad de Bernard-Soulier, ya que tienen la variante Bolzano (val156ala), pero hay evidencia y se sugiere la existencia de genes adicionales.^{108,109,110,111,112,113,114}

Conclusión

Las PQ, también denominadas tromboplastos, son estructuras del torrente sanguíneo fundamentales en los procesos de reparación vascular y tisular. El conocimiento de las diversas entidades primarias estructurales (forma y función) de este plasto, ha abierto un forum al entendimiento de la hemofisiología y permite una aproximación más biológica a diversas enfermedades relacionadas con la hemostasia.

Referencias

1. Pubmed [base de datos en Internet]. National Library of Medicine. c1998. [actualizado 17 Jan 2006; citado 6 Jan 2007] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>
2. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
3. Loscalzo J, Schafer AI. Thrombosis and hemorrhage. 3rd ed. New York: Lippincott-Raven Press; 2002.
4. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. Semin Thromb Hemost. 2005;31(4):381-92.
5. Delmas Y, Viallard JF, Villeneuve J, Grosset C, Pasquet JM, Déchanet-Merville J, Nurden P, Pellegrin JL, Rosenbaum J, Combe C, Nurden AT, Ripoche J. [Platelet-associated CD154: a new interface in haemostasis and in the inflammatory reaction] Med Sci (Paris). 2005 Oct;21(10):825-31.
6. Danese S, Fiocchi C. Platelet activation and the CD40/CD40 ligand pathway: mechanisms and implications for human disease. Crit Rev Immunol. 2005;25(2):103-21.
7. Davi G, Ferroni P. CD40-CD40L interactions in platelet activation. Thromb Haemost. 2005 Jun;93(6):1011-2.
8. Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. Curr Opin Hematol. 2007 Jan;14(1):55-61.
9. Moseley GW. Tetraspanin-Fc receptor interactions. Platelets. 2005 Feb;16(1):3-12.
10. Testi R, Pulcinelli FM, Cifone MG, Botti D, Del Grosso E, Riondino S, Frati L, Gazzaniga PP, Santoni A. Preferential involvement of a phospholipase A2-dependent pathway in CD69-mediated platelet activation. J Immunol. 1992 May 1;148(9):2867-71.
11. Richmond B, Huizing M, Knapp J, Koshoffer A, Zhao Y, Gahl WA, Boissy RE. Melanocytes derived from patients with Hermansky-Pudlak Syndrome types 1, 2, and 3 have distinct defects in cargo trafficking. J Invest Dermatol. 2005 Feb;124(2):420-7.
12. Yurchenko V, Constant S, Bukrinsky M. Dealing with the family: CD147 interactions with cyclophilins. Immunology. 2006 Mar;117(3):301-9.
13. Gachet C. Regulation of platelet functions by P2 receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006;46:277-300.
14. Oury C, Toth-Zsomboki E, Vermynen J, Hoylaerts MF. The platelet ATP and ADP receptors. Curr Pharm Des. 2006;12(7):859-75.
15. Lemmon MA. Pleckstrin homology domains: not just for phosphoinositides. Biochem Soc Trans 2004;32(5):707-11.
16. Tziros C, Freedman JE. The many antithrombotic actions of nitric oxide. Curr Drug Targets. 2006 Oct;7(10):1243-51.

17. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH, Olson KE, Islam N, Pinsky DJ, Levi R. Role of CD39 (NTPDase-1) in thromboregulation, cerebroprotection, and cardioprotection. *Semin Thromb Hemost*. 2005 Apr;31(2):234-46.
18. Hollenberg MD, Houle S. Proteinases as hormone-like signal messengers. *Swiss Med Wkly*. 2005 Jul 23;135(29-30):425-32.
19. Lundblad RL, White GC 2nd. The interaction of thrombin with blood platelets. *Platelets*. 2005 Nov;16(7):373-85.
20. Leger AJ, Covic L, Kuliopulos A. Protease-activated receptors in cardiovascular diseases. *Circulation*. 2006 Sep 5;114(10):1070-7.
21. Slungaard A. Platelet factor 4: a chemokine enigma. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005 Jun;37(6):1162-7.
22. Morel O, Toti F, Hugel B, Bakouboula B, Camoin-Jau L, Dignat-George F, Freyssinet JM. Procoagulant microparticles: disrupting the vascular homeostasis equation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Dec;26(12):2594-604.
23. Discepolo W, Wun T, Berglund L. Lipoprotein(a) and thrombocytes: potential mechanisms underlying cardiovascular risk. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(3-4):314-21.
24. Korporaal SJ, Akkerman JW. Lipoprotein-associated proteins involved in platelet signaling. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(3-4):305-13.
25. Korporaal SJ, Akkerman JW. Platelet activation by low density lipoprotein and high density lipoprotein. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(3-4):270-80.
26. Olufadi R, Byrne CD. Effects of VLDL and remnant particles on platelets. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(3-4):281-91.
27. Siess W. Platelet interaction with bioactive lipids formed by mild oxidation of low-density lipoprotein. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(3-4):292-304.
28. Morera AL, Abreu P. Existence of melatonin in human platelets. *J Pineal Res*. 2005 Nov;39(4):432-3.
29. Di Bella L, Gualano L. Key aspects of melatonin physiology: thirty years of research. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Aug;27(4):425-32.
30. Wallaschofski H, Kobsar A, Sokolova O, Eigenthaler M, Lohmann T. Co-activation of platelets by prolactin or leptin--pathophysiological findings and clinical implications. *Horm Metab Res*. 2004 Jan;36(1):1-6.
31. Pietrapiana D, Sala M, Prat M, Sinigaglia F. Met identification on human platelets: role of hepatocyte growth factor in the modulation of platelet activation. *FEBS Lett*. 2005 Aug 15;579(20):4550-4.
32. Akkerman JW. Thrombopoietin and platelet function. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Apr;32(3):295-304.
33. Chrysant SG, Chrysant GS. The pleiotropic effects of angiotensin receptor blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 Apr;8(4):261-8.
34. Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *Br J Haematol*. 2006 Sep;134(5):453-66.
35. Essex DW, Li M. Redox modification of platelet glycoproteins. *Curr Drug Targets*. 2006 Oct;7(10):1233-41.
36. Iduini CL, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: molecular mechanisms. *Semin Thromb Hemost*. 2004 Oct;30(5):513-23.
37. Geddis AE. The molecular basis of congenital thrombocytopenias: insights into megakaryopoiesis. *Hematology*. 2005;10 Suppl 1:299-305.
38. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest*. 2005 Dec;115(12):3339-47.
39. Pang L, Weiss MJ, Poncz M. Megakaryocyte biology and related disorders. *J Clin Invest*. 2005 Dec;115(12):3332-8.
40. Patel SR, Hartwig JH, Italiano JE Jr. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J Clin Invest*. 2005 Dec;115(12):3348-54.
41. Schulze H, Shivdasani RA. Mechanisms of thrombopoiesis. *J Thromb Haemost*. 2005 Aug;3(8):1717-24.
42. Kirito K, Kaushansky K. Transcriptional regulation of megakaryopoiesis: thrombopoietin signaling and nuclear factors. *Curr Opin Hematol*. 2006 May;13(3):151-6.
43. Liu YS, Yang M. The effect of 5-hydroxytryptamine on the regulation of megakaryocytopoiesis. *Hematology*. 2006 Feb;11(1):53-6.
44. Sun L, Hwang WY, Aw SE. Biological characteristics of megakaryocytes: specific lineage commitment and associated disorders. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(11):1821-6.
45. Chen J, López JA. Interactions of platelets with subendothelium and endothelium. *Microcirculation*. 2005 Apr-May;12(3):235-46.
46. Clemetson KJ. Platelet receptors and their role in diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2003 Mar;41(3):253-60.
47. Ware J. Dysfunctional platelet membrane receptors: from humans to mice. *Thromb Vasc Biol* 1999;19:2841-6.
48. Ramasamy I. Inherited bleeding disorders: disorders of platelet adhesion and aggregation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49:1-35.
49. Michiels JJ, Gadisseur A, Budde U, Berneman Z, van der Planken M, Schroyens W, van de Velde A, van Vliet H. Characterization, classification, and treatment of von Willebrand diseases: a critical appraisal of the literature and personal experiences. *Semin Thromb Hemost*. 2005 Nov;31(5):577-601.
50. Schneppenheim R. The evolving classification of von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005 Apr;16 Suppl 1:S3-S10.

51. George JN. The role of ADAMTS13 in the pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2005 Aug;3(8):627-32.
52. Raife TJ, Friedman KD, Dwyre DM. The pathogenicity of von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura: reconsideration of treatment with cryopoor plasma. *Transfusion*. 2006 Jan;46(1):74-9.
53. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, Daubin C, Bordessoule D, Pène F, Mira JP, Heshmati F, Maury E, Guidet B, Boulanger E, Galicier L, Parquet N, Vernant JP, Rondeau E, Azoulay E, Schlemmer B; Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2006 Jan;132(1):66-74.
54. Kunishima S, Kamiya T, Saito H. Genetic abnormalities of Bernard-Soulier syndrome. *Int J Hematol*. 2002 Nov;76(4):319-27.
55. Ge Y, Elghetany MT. CD36: a multiligand molecule. *Lab Hematol*. 2005;11(1):31-7.
56. Moroi M, Jung SM. Platelet glycoprotein VI: its structure and function. *Thromb Res*. 2004;114(4):221-33.
57. Kasperska-Zajac A, Rogala B. Platelet function in anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(1):1-4.
58. De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol*. 2004 Dec;127(5):491-500.
59. Cho J, Mosher DF. Role of fibronectin assembly in platelet thrombus formation. *J Thromb Haemost*. 2006 Jul;4(7):1461-9.
60. De Maat MP, Verschuur M. Fibrinogen heterogeneity: inherited and noninherited. *Curr Opin Hematol*. 2005 Sep;12(5):377-83.
61. Nair S, Ghosh K, Kulkarni B, Shetty S, Mohanty D. Glanzmann's thrombasthenia: updated. *Platelets*. 2002 Nov;13(7):387-93.
62. Bellucci S, Caen J. Molecular basis of Glanzmann's Thrombasthenia and current strategies in treatment. *Blood Rev*. 2002 Sep;16(3):193-202.
63. Hirata T, Kakizuka A, Ushikubi F, Fuse I, Okuma M, Narumiya S. Arg60 to Leu mutation of the human thromboxane A2 receptor in a dominantly inherited bleeding disorder. *J Clin Invest*. 1994 Oct;94(4):1662-7.
64. Boeynaems JM, Communi D, Gonzalez NS, Robaye B. Overview of the P2 receptors. *Semin Thromb Hemost*. 2005 Apr;31(2):139-49.
65. Cattaneo M. The P2 receptors and congenital platelet function defects. *Semin Thromb Hemost*. 2005 Apr;31(2):168-73.
66. Yee DL, Bray PF. Clinical and functional consequences of platelet membrane glycoprotein polymorphisms. *Semin Thromb Hemost*. 2004 Oct;30(5):591-600.
67. Rozalski M, Boncler M, Luzak B, Watala C. Genetic factors underlying differential blood platelet sensitivity to inhibitors. *Pharmacol Rep*. 2005 Jan-Feb;57(1):1-13.
68. Hanjic C, Frishman WH, Lerner RG. Aspirin resistance: mechanisms and clinical implications. *Cardiol Rev*. 2006 Jan-Feb;14(1):18-25.
69. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006 Feb 18;367(9510):606-17.
70. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27(6):647-54.
71. Nurden AT. Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes. *J Thromb Haemost*. 2005 Aug;3(8):1773-82.
72. Gunay-Aygun M, Huizinga M, Gahl WA. Molecular defects that affect platelet dense granules. *Semin Thromb Hemost*. 2004 Oct;30(5):537-47.
73. Nurden AT, Nurden P. The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. *Blood Rev*. 2007 Jan;21(1):21-36.
74. Prevost N, Woulfe D, Tognolini M, Brass LF. Contact-dependent signaling during the late events of platelet activation. *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1613-27.
75. Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1602-12.
76. Rao AK, Jalagadugula G, Sun L. Inherited defects in platelet signaling mechanisms. *Semin Thromb Hemost*. 2004 Oct;30(5):525-35.
77. Shankar H, Kahner B, Kunapuli SP. G-protein dependent platelet signaling--perspectives for therapy. *Curr Drug Targets*. 2006 Oct;7(10):1253-63.
78. Kahner BN, Shankar H, Murugappan S, Prasad GL, Kunapuli SP. Nucleotide receptor signaling in platelets. *J Thromb Haemost*. 2006 Nov;4(11):2317-26.
79. Sinzinger H, Kaliman J, O'Grady J. Platelet lipooxygenase defect (Wien-Penzing defect) in two patients with myocardial infarction. *Am J Hematol*. 1991 Mar;36(3):202-5.
80. Kubisz P, Ivankov J, Holly P, Stasko JN, Musia J. The glycoprotein IIIa PL(A1/A2) polymorphism--a defect responsible for the sticky platelet syndrome? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006 Jan;12(1):117-9.
81. Holmsen H, Walsh PN, Koike K, Murphy S, Holme S, Johnson MM, Dangelmaier CA, Egan JJ, Benzel JE, Tuszynski GP. Familial bleeding disorder associated with deficiencies in platelet signal processing and glycoproteins. *Br J Haematol*. 1987 Nov;67(3):335-44.
82. Lages B, Weiss HJ. Impairment of phosphatidylinositol metabolism in a patient with a bleeding disorder associated with defects of initial platelet responses. *Thromb Haemost*. 1988 Apr 8;59(2):175-9.

83. Rao AK, Kowalska MA, Disa J. Impaired cytoplasmic ionized calcium mobilization in inherited platelet secretion defects. *Blood*. 1989 Aug 1;74(2):664-72.
84. Rao AK, Disa J, Yang X. Concomitant defect in internal release and influx of calcium in patients with congenital platelet dysfunction and impaired agonist-induced calcium mobilization. Thromboxane production is not required for internal release of calcium. *J Lab Clin Med*. 1993 Jan;121(1):52-63.
85. Cartwright IJ, Hampton KK, Macneil S, Colvin BT, Preston FE. A haemorrhagic platelet disorder associated with altered stimulus-response coupling and abnormal membrane phospholipid composition. *Br J Haematol*. 1994 Sep;88(1):129-36.
86. Yang X, Sun L, Ghosh S, Rao AK. Human platelet signaling defect characterized by impaired production of inositol-1,4,5-triphosphate and phosphatidic acid and diminished Pleckstrin phosphorylation: evidence for defective phospholipase C activation. *Blood*. 1996 Sep 1;88(5):1676-83.
87. Lee SB, Rao AK, Lee KH, Yang X, Bae YS, Rhee SG. Decreased expression of phospholipase C-beta 2 isozyme in human platelets with impaired function. *Blood*. 1996 Sep 1;88(5):1684-91.
88. Yang X, Sun L, Gabbeta J, Rao AK. Platelet activation with combination of ionophore A23187 and a direct protein kinase C activator induces normal secretion in patients with impaired receptor mediated secretion and abnormal signal transduction. *Thromb Res*. 1997 Nov 1;88(3):317-28.
89. Gabbeta J, Yang X, Kowalska MA, Sun L, Dhanasekaran N, Rao AK. Platelet signal transduction defect with Galpha subunit dysfunction and diminished Galphaq in a patient with abnormal platelet responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Aug 5;94(16):8750-5.
90. Mitsui T, Yokoyama S, Shimizu Y, Katsuura M, Akiba K, Hayasaka K. Defective signal transduction through the thromboxane A2 receptor in a patient with a mild bleeding disorder: deficiency of the inositol 1,4,5-triphosphate formation despite normal G-protein activation. *Thromb Haemost*. 1997 May;77(5):991-5.
91. Rao AK, Koike K, Willis J, Daniel JL, Beckett C, Hassel B, Day HJ, Smith JB, Holmsen H. Platelet secretion defect associated with impaired liberation of arachidonic acid and normal myosin light chain phosphorylation. *Blood*. 1984 Oct;64(4):914-21.
92. Lages B, Weiss HJ. Heterogeneous defects of platelet secretion and responses to weak agonists in patients with bleeding disorders. *Br J Haematol*. 1988 Jan;68(1):53-62.
93. Ushikubi F, Ishibashi T, Narumiya S, Okuma M. Analysis of the defective signal transduction mechanism through the platelet thromboxane A2 receptor in a patient with polycythemia vera. *Thromb Haemost*. 1992 Jan 23;67(1):144-6.
94. Fuse I, Mito M, Hattori A, Higuchi W, Shibata A, Ushikubi F, Okuma M, Yahata K. Defective signal transduction induced by thromboxane A2 in a patient with a mild bleeding disorder: impaired phospholipase C activation despite normal phospholipase A2 activation. *Blood*. 1993 Feb 15;81(4):994-1000.
95. Fuse I, Hattori A, Mito M, Higuchi W, Yahata K, Shibata A, Aizawa Y. Pathogenetic analysis of five cases with a platelet disorder characterized by the absence of thromboxane A2 (TXA2)-induced platelet aggregation in spite of normal TXA2 binding activity. *Thromb Haemost*. 1996 Dec;76(6):1080-5.
96. Aslan D, Sari S, Derinöz O, Dalgıç B. Griscelli syndrome: description of a case with Rab27A mutation. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Apr-May;23(3):255-61.
97. Wei ML. Hermansky-Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment Cell Res*. 2006 Feb;19(1):19-42.
98. Ward DM, Shiflett SL, Kaplan J. Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med*. 2002 Aug;2(5):469-77.
99. Orange JS, Stone KD, Turvey SE, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2004;(61):2361-85.
100. Notarangelo LD, Notarangelo LD, Ochs HD. WASP and the phenotypic range associated with deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Dec;5(6):485-90.
101. Stormorken H, Holmsen H, Sund R, Sakariassen KS, Hovig T, Jellum E, Solum O. Studies on the haemostatic defect in a complicated syndrome. An inverse Scott syndrome platelet membrane abnormality? *Thromb Haemost*. 1995 Nov;74(5):1244-51.
102. Solum NO. Procoagulant expression in platelets and defects leading to clinical disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Dec;19(12):2841-6.
103. Albrecht C, McVey JH, Elliott JI, Sardini A, Kasza I, Mumford AD, Naoumova RP, Tuddenham EG, Szabo K, Higgins CF. A novel missense mutation in ABCA1 results in altered protein trafficking and reduced phosphatidylserine translocation in a patient with Scott syndrome. *Blood*. 2005 Jul 15;106(2):542-9.
104. Takahashi K, Kimura Y, Nagata K, Yamamoto A, Matsuo M, Ueda K. ABC proteins: key molecules for lipid homeostasis. *Med Mol Morphol*. 2005 Mar;38(1):2-12.
105. Nofer JR, Remaley AT. Tangier disease: still more questions than answers. *Cell Mol Life Sci*. 2005 Oct;62(19-20):2150-60.
106. Puetz J, Fete T. Platelet function disorder in Gardner-Diamond syndrome: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Jun;27(6):323-5.
107. Izraeli S. Perspective: chromosomal aneuploidy in leukemia-lessons from down syndrome. *Hematol Oncol*. 2006 Mar;24(1):3-6.
108. White JG, Key NS, King RA, Vercellotti GM. A 'touch' of the White platelet syndrome. *Platelets*. 2005 Sep;16(6):346-61.
109. Mhaweche P, Saleem A. Inherited giant platelet disorders. Classification and literature review. *Am J Clin Pathol*. 2000 Feb;113(2):176-90.

110. Seri M, Cusano R, Gangarossa S, Caridi G, Bordo D, Lo Nigro C, Ghiggeri GM, Ravazzolo R, Savino M, Del Vecchio M, d'Apolito M, Iolascon A, Zelante LL, Savoia A, Balduini CL, Noris P, Magrini U, Belletti S, Heath KE, Babcock M, Glucksman MJ, Aliprandis E, Bizzaro N, Desnick RJ, Martignetti JA. Mutations in MYH9 result in the May-Hegglin anomaly, and Fechtner and Sebastian syndromes. The May-Hegglin/Fechtner Syndrome Consortium. *Nat Genet.* 2000 Sep;26(1):103-5.
111. Kelley MJ, Jawien W, Ortel TL, Korczak JF. Mutation of MYH9, encoding non-muscle myosin heavy chain A, in May-Hegglin anomaly. *Nat Genet.* 2000 Sep;26(1):106-8.
112. Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, Rozenfeld-Granot G, Carlsson LE, Savige J, Denison JC, Gregory MC, White JG, Barker DF, Greinacher A, Epstein CJ, Glucksman MJ, Martignetti JA. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet.* 2001 Nov;69(5):1033-45.
113. Savoia A, Balduini CL, Savino M, Noris P, Del Vecchio M, Perrotta S, Belletti S, Poggi , Iolascon A. Autosomal dominant macrothrombocytopenia in Italy is most frequently a type of heterozygous Bernard-Soulier syndrome. *Blood.* 2001 Mar 1;97(5):1330-5.
114. Dong F, Li S, Pujol-Moix N, Luban NL, Shin SW, Seo JH, Ruiz-Saez A, Demeter J, Langdon S, Kelley MJ. Genotype-phenotype correlation in MYH9-related thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2005 Aug;130(4):620-7.



TERAPIA PRIMARIA EN APLASIA DE MÉDULA ÓSEA

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos vs. terapia inmunosupresora

Kenny Mauricio Gálvez MD*, María Helena Solano MD**, Carlos Alberto Ramírez MD***, Virginia Abello MD****, Enrique Pedraza MD*****, Hermann Esguerra MD*****, Carmen Rosales MD*****, Licet Villamizar *****, Jesús Antonio Reyes *****

Resumen

Antecedentes: la aplasia de médula ósea (AMO) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por un síndrome de falla medular con citopenias periféricas y médula ósea hipo o acelular, en ausencia de blastos y mielodisplasia. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y la terapia inmunosupresora (TI) son tratamientos aceptados para pacientes con esta patología. **Objetivo:** determinar la supervivencia global a un año de los pacientes con AMO de acuerdo con el tratamiento recibido. **Diseño:** estudio de serie de casos. **Lugar:** servicio de hematología del Hospital de San José y unidad de trasplante de médula ósea de la Clínica de Marly. **Pacientes:** 36 con AMO. **Intervención:** trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de un donante HLA-idéntico relacionado o terapia inmunosupresora. **Medición:** se realizó el análisis descriptivo a través de tablas de frecuencia. Las probabilidades de supervivencia fueron estimadas usando el método de Kaplan-Meier. **Resultados:** la supervivencia global a un año del grupo de TAPH fue de 64% y del grupo de TI 57%. Respecto a los factores pronósticos, se encontró que en los dos grupos de tratamiento los recuentos de neutrófilos >500 y de plaquetas >10.000 al momento del diagnóstico se relacionaron con una mayor supervivencia en el primer año. Además un menor soporte transfusional tanto de PQ como de glóbulos rojos desde el diagnóstico hasta el momento del tratamiento tiene una fuerte relación con la supervivencia al año. **Conclusión:** en los pacientes con AMO el TAPH y la TI conllevan tasas de supervivencia a un año muy similares.

Palabras clave: aplasia médula ósea, trasplante alogénico, terapia inmunosupresora, supervivencia, factores pronósticos.

Abreviaturas: AMO, aplasia de médula ósea; PQ, plaquetas; TAPH, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; TI, terapia inmunosupresora; HLA, antígeno mayor de histocompatibilidad.

Fecha recibido: marzo 20 de 2007 - Fecha aceptado: junio 5 de 2007

* Residente de hematología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

** Jefe del servicio de hematología, Hospital de San José. Profesor titular-Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

*** Profesor de hematología Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Jefe de hemodinamia en Colsánitas a nivel nacional.

**** Hematóloga Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Unidad de trasplante de médula ósea Clínica de Marly.

*****Hematólogo Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Unidad de Trasplante de médula ósea Clínica de Marly.

*****Oncólogo unidad de trasplante de médula ósea, Clínica de Marly.

*****Hematóloga unidad de trasplante de médula ósea Clínica de Marly

*****Epidemióloga división de investigaciones Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

*****Bioestadístico división de investigaciones Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Introducción

La AMO es una enfermedad poco frecuente caracterizada por un síndrome de falla medular con citopenias periféricas y médula ósea hipo o acelular, en ausencia de blastos y mielodisplasia.¹ La AMO severa se define según los criterios del grupo internacional de estudio de la AMO,^{1,2} como la presencia de por lo menos dos de los tres siguientes criterios: 1) recuento de neutrófilos menor de $500 \text{ cel} \times 10^9/\text{L}$, 2) recuento de reticulocitos corregidos menor del 1% y 3) recuento de PQ menor de $20 \times 10^9/\text{L}$. Los pacientes con criterios para AMO severa pero con recuento de neutrófilos menor de $200 \text{ cel} \times 10^9/\text{L}$ son clasificados en el grupo de aplasia de AMO muy severa y si el recuento de neutrófilos es mayor de $500 \text{ cel} \times 10^9/\text{L}$ se define como AMO no severa. Hasta hace cerca de 30 años los tratamientos utilizados en el manejo de esta entidad tenían una tasa de éxito entre el 10 a 35% y la mayoría de pacientes morían como consecuencia de las complicaciones propias de la enfermedad, tales como sangrado e infecciones severas.³ En los últimos años el tratamiento y la supervivencia de los pacientes con AMO ha cambiado con la introducción del TAPH y con el perfeccionamiento de la TI.⁴ Con respecto al trasplante, los factores que permitieron este avance han sido la utilización de condicionamiento con base en ciclofosfamida/globulina antitímocito, la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped con ciclosporina más metotrexate y el uso de productos sanguíneos irradiados y filtrados. En los pacientes menores de 50 años con aplasia severa que tienen donantes con HLA idéntico, el TAPH generalmente se considera el tratamiento de elección. En aquellos mayores de 50 años la morbilidad y mortalidad relacionada con el trasplante contraindica el procedimiento. Para ellos, al igual que para quienes no tienen donante HLA idéntico, la TI es la terapia de primera línea. Existen varios trabajos que confirman la utilidad de la TI, como el del grupo europeo e italiano de médula ósea, en donde se siguieron 100 pacientes con AMO tratados con linfoglobulina, ciclosporina, prednisona y filgrastim encontrando respuestas hematológicas del 77%.⁵ Otro estudio que incluyó tanto

niños como adultos mostró una respuesta del 62% a los 43 meses y una supervivencia a cinco años de 86%.⁶ Con respecto al TAPH una de las más grandes series publicadas es la del registro internacional de trasplante de médula ósea, en el cual se incluyeron 1699 pacientes que recibieron trasplante de hermanos HLA compatibles entre 1991 y 1997, donde las probabilidades de supervivencia a cinco años por edad fueron: menores de 20 años, 75%, entre los 21 y 39 años, 68%; y mayores de 40 años, 65%.⁷

En este estudio se muestra la experiencia de dos centros de referencia de Bogotá en el tratamiento de la AMO con TAPH o TI, se resumen los resultados de cada tratamiento, se examinan los factores pronósticos asociados a supervivencia y las complicaciones relacionadas con cada una de las terapias. El objetivo es determinar la supervivencia global a un año de los enfermos con aplasia de médula ósea de acuerdo con el tratamiento recibido.

Métodos

Selección de pacientes: se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico confirmado de aplasia medular por mielograma y biopsia de médula ósea, tratados en los servicios de hematología del Hospital de San José y de trasplante de médula ósea de la Clínica de Marly entre el 1° de enero de 1993 y el 31 de agosto de 2005. Se realizaron diferentes exámenes de laboratorio con el fin de descartar una etiología secundaria de la aplasia, como pruebas para hepatitis viral B y C, VIH, anticuerpos antinucleares, anti DNA de doble cadena, anti Ro, anti La, anti Sm, niveles séricos de vitamina B12, ácido fólico y TSH, prueba de HAM, prueba de sucrosa y cariotipo estresado con mitomicina C. Se excluyeron los pacientes que no tuvieron seguimiento mayor de un año, cuyo diagnóstico no fue confirmado según los criterios internacionales y aquellos diagnosticados en las instituciones participantes del estudio pero que no fueron tratados en ellas.

Diseño: estudio de serie de casos.

Regímenes de tratamiento

Grupo de TAPH: se utilizaron varios protocolos de condicionamiento como ciclofosfamida, ciclofosfamida más linfoglobulina y fludarabina-ciclofosfamida-campath. Los regímenes profilácticos para la enfermedad injerto contra huésped (EICH) fueron: ciclosporina, ciclosporina más metotrexate y ciclosporina-metotrexate-prednisona.^{8,9} La severidad de la EICH aguda fue determinada según los criterios previamente descritos por Glucksberg y Sullivan.^{10,11}

Grupo de TI: los pacientes recibieron GAT (linfoglobulina 20 mg/kg/día o timoglobulina 15 mg/kg/día por 5 días) más ciclosporina (5 mg/kg/día). Se administró prednisona a todos los pacientes con el fin de prevenir o suprimir las manifestaciones clínicas de la enfermedad del suero.

Los pacientes de ambos grupos que cumplían los criterios de neutropenia febril recibieron tratamiento

empírico con antibióticos de amplio espectro. Se utilizó soporte transfusional con hemoderivados leucorreducidos si el nivel de hemoglobina era menor de 8 g/dl y/o si el recuento de plaquetas era menor de 10.000 o el paciente presentaba sangrado.

Análisis estadístico: se realizó el análisis descriptivo a través de tablas de frecuencia. Las probabilidades de supervivencia fueron estimadas usando el método de Kaplan-Meier.¹² Todos los datos de supervivencia fueron censurados con la última fecha de contacto.

Resultados

Se revisaron 45 historias clínicas. En total 26 pacientes recibieron trasplante alogénico. Cuatro fueron excluidos debido a que no completaron el año de seguimiento. De 19 pacientes con terapia inmunosupresora, se excluyeron cinco por no completar el año de seguimiento. En la **Tabla 1**

Tabla 1. Característica del grupo con AMO.

Característica	Pacientes con AMO n=36
Causa de la aplasia	
-Idiopática n (%)	27(68%)
-Anemia de Fanconi n (%)	7 (32%)
-HPN* n (%)	1 (6%)
-Tóxicos n (%)	1 (6%)
Severidad de la aplasia	
-Muy severa n (%)	7 (13.6%)
-Severa n (%)	19 (59%)
-No severa n (%)	10 (27.4%)
Mediana neutrófilos al diagnóstico (rango)	35(20-900)
Mediana PQ al diagnóstico (rango)	12.000 (3.000-39.000)
Mediana transfusiones de glóbulos rojos antes del tratamiento (rango)	8 (0-19)
Mediana transfusiones de PQ antes del tratamiento (rango)	4 (0-20)

* HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

se presentan las características de la totalidad de pacientes con aplasia medular.

Grupo de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos: el promedio de edad fue de 19 años (rango de 4 a 57), la mitad era de sexo masculino. La relación sexo donante/receptor fue la siguiente: masculino/masculino 4 (18%), masculino/femenino 9 (41%), femenino/masculino 7 (32%) y femenino/femenino dos. Nueve (41%) pacientes recibieron otros tratamientos previos al trasplante; 3 (13.6%) GAT, 3 (13.6%) corticoides, 2 (9%) corticoides más filgrastim y 1 (4.5%) eritropoyetina más filgrastim. Se utilizaron varios protocolos de condicionamiento pretrasplante, 11 (50%) pacientes recibieron ciclofosfamida más GAT, 7 (32%) ciclofosfamida y 4 (18%) fludarabina,

ciclofosfamida más alemtuzumab. La profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped se realizó con ciclosporina en 2 (9%) pacientes, ciclosporina más metotrexate en 12 (68%) y con ciclosporina, metotrexate y prednisona en 5 (23%). El injerto de neutrófilos se logró en promedio 18 días después de la infusión (rango de 8 a 54 días). Dos (9%) pacientes perdieron el injerto. Las principales complicaciones tempranas (antes de 100 días) fueron infecciosas: seis (27.4%) con bacteriemia por gram positivos, dos (9%) neumonía, dos (9%) choque séptico, dos (9%) infección micótica, dos (9%) sepsis por gram negativos y uno (4.5%) presentó sepsis por catéter; hemorrágicas: tres pacientes, uno hemorragia alveolar, uno sangrado intracerebral y uno hemorragia vítrea; 16 (73%) presentaron EICHA; siete (32%) grado I, cuatro (18%) grado II, uno (4.5%)

Tabla 2. Características de los pacientes según el grupo de tratamiento

Característica	TAPH* n=22	TI** n=14
Causa de la aplasia		
-Idiopática n (%)	15 (68%)	12 (88%)
-Anemia de Fanconi n (%)	7 (32%)	---
-HPN*** n (%)	---	1 (6%)
-Tóxicos n (%)	---	1 (6%)
Severidad de la aplasia		
-Muy severa n (%)	3 (13.6%)	4 (28.6%)
-Severa n (%)	13 (59%)	6 (42.8%)
-No severa n (%)	6 (27.4%)	4 (28.6%)
Mediana, neutrófilos al diagnóstico (rango)	340 (100-900)	385 (20-825)
Mediana, PQ al diagnóstico (rango)	12.000 (3.000-28.000)	14.000 (3.000-39.000)
Mediana, transfusiones de glóbulos rojos antes del tratamiento (rango)	7 (0-19)	8 (2-14)
Mediana, transfusiones de PQ antes del tratamiento (rango)	3 (0-20)	6 (0-18)

* TAPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

** TI: terapia inmunosupresora.

*** HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

grado III y cuatro (18%) grado IV. Otras características se ilustran en la **Tabla 2**.

Grupo de terapia inmunosupresora: el promedio de edad fue de 44 años (rango de 18 a 60). Ocho (57%) de sexo masculino y seis (43%) femenino. Con respecto al tratamiento utilizado, doce (86%) recibieron linfoglobulina y dos (14%) timoglobulina. El promedio de aplasia después del inicio del tratamiento fue de 64.5 días (rango de 32 a 124 días). Tres (21%) pacientes desarrollaron enfermedad del suero asociada con la infusión de GAT. Diez (71%) toxicidad secundaria al uso de ciclosporina, dada por hipertensión arterial; cuatro (29%) aumento de los azoados secundario al uso del medicamento. Otras características son ilustradas en la **Tabla 2**.

Supervivencia

La curva de supervivencia de acuerdo con cada grupo de tratamiento se ilustra en la **Figura 1**. La global a un año del grupo de TAPH fue de 64% y del grupo de TI 57% ($p=0.39$). Las causas de muerte en el grupo de TAPH fueron infección 13.6% (tres pacientes), EICHa 9% (dos), sangrado 4.5% (uno) y pérdida del injerto 9% (dos). Con respecto al grupo de TI la causa de muerte fue sangrado en cuatro pacientes (28%) e infección en dos (14%). En la **Tabla 3** se muestra la causa y tiempo de muerte con relación al grupo de TAPH.

Factores pronósticos y supervivencia

La relación entre factores pronósticos y supervivencia global al año son ilustradas en la **Tabla 4**.

Discusión

En este estudio de serie de casos se encontró que en los pacientes con AMO que recibieron tratamiento con TAPH tienen una supervivencia a un año de 64% y los de TI 57%, sin una diferencia estadística significativa, similar a lo reportado en otros estudios.^{5,6,7} Con respecto a este resultado es importante tener en cuenta que en el grupo de TI no se logró completar

Tabla 3. Causa y tiempo de muerte después de recibir TAPH

Causa de muerte	Tiempo de muerte	
	< 100 días	> 100 días
Infección	2	1
Pérdida del injerto	2	-
EICHa*	-	2
Sangrado	-	1

* EICHa: enfermedad injerto contra huésped aguda.

el número de pacientes que se calculó al principio en el tamaño de la muestra, lo cual no permite llegar a una conclusión con respecto a esta diferencia.

En cuanto a los factores pronósticos, en concordancia con otros estudios,^{13,14} se encontró que en los dos grupos de tratamiento los recuentos de neutrófilos >500 y de $PQ >10.000$ al diagnóstico se relacionaron con una mayor supervivencia en el primer año. De la misma manera un menor soporte transfusional tanto de PQ como de glóbulos rojos desde el diagnóstico hasta el momento del tratamiento, tiene una fuerte relación con la supervivencia al año.

Estos hallazgos son consistentes con un análisis de 509 pacientes con AMO reportados por el European Bone Marrow Transplant Registry.¹⁵ 218 recibieron trasplante alogénico de donante compatible y 291 TI con GAT. La supervivencia a cinco años no difirió entre los dos grupos. El recuento bajo de neutrófilos se asoció con disminución de la supervivencia. El soporte transfusional previo al tratamiento no se analiza en esta publicación.

En un estudio realizado en adultos (>16 años), investigadores de la Universidad de California compararon 56 pacientes con AMO que recibieron GAT con 55 sometidos a TAPH.¹⁶ La supervivencia a seis años no difirió entre los dos grupos, 49% para GAT y 52% para

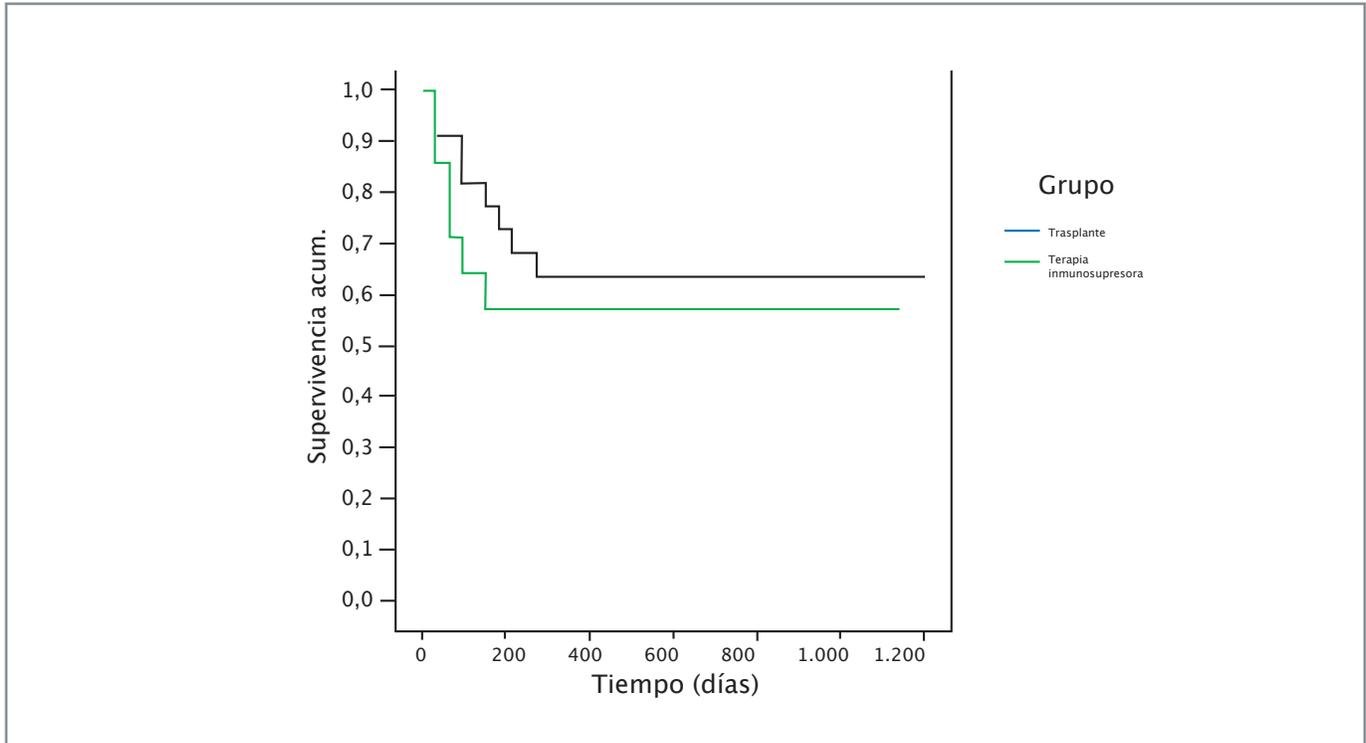


Figura 1. Curva de supervivencia de acuerdo a cada grupo de tratamiento por el método de Kaplan-Meier ($p=0,39$).

trasplante. En este último la supervivencia fue mejor en los pacientes tratados después del año 1983, lo que coincide con profilaxis más efectiva de la EICH.

International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) reportó que los pacientes con AMOS que habían recibido más de 20 transfusiones antes del trasplante, tenían una supervivencia menor comparados con los que habían recibido menos de 20 transfusiones o no habían sido transfundidos.¹⁷

Uno de los factores pronósticos mencionados con frecuencia en estudios de AMO es la edad.¹⁸ En nuestro estudio no pareció ser un factor relacionado con la supervivencia, sin embargo es probable que se deba al tamaño pequeño de la muestra. La mortalidad en el grupo de trasplante se relacionó en esencia con infección y enfermedad injerto contra huésped. La falla en el injerto, que es muy frecuente en los politransfundidos,¹⁹ se presentó en dos pacientes (9%), porcentaje similar a lo reportado en otros centros (5 al 15%).

El principal factor que determina la decisión de tratar un paciente con AMO con TAPH o TI es la dispo-

nilidad de un donante relacionado HLA idéntico.²⁰ Aunque se describen remisiones espontáneas tardías, es de vital importancia iniciar inmediatamente después del diagnóstico un tratamiento encaminado a restaurar la hematopoyesis normal y disminuir al máximo la necesidad de soporte transfusional, debido a que aumenta el riesgo de rechazo al injerto y disminuye la supervivencia cualquiera que sea el tratamiento. En el caso de pacientes con donante se debe restringir el uso de hemoderivados de parientes cercanos, para evitar el riesgo de aloinmunización y por lo tanto pérdida del injerto.^{21,22}

El desarrollo de nuevos métodos de laboratorio y terapéuticos y el descubrimiento de similitudes entre la AMO y otras enfermedades mediadas por células T, han llevado a comprender mejor los mecanismos capaces de producir fallo de la función medular y avanzar en el conocimiento y tratamiento de esta patología. Los progresos futuros dependen de la realización de estudios multicéntricos prospectivos, por lo que los pacientes con AMO deben ser referidos a hospitales especializados con experiencia en esta enfermedad.

Tabla 4. Supervivencia al año en cada grupo de tratamiento según los factores pronóstico

Característica	TAPH**		TI***	
	Total 22	Vivos* n(%) 14(63)	Total 14	Vivos* n(%) 8 (57)
Sexo				
- Masculino	11	8 (73)	8	3 (38)
- Femenino	11	6 (55)	6	5 (83)
Edad				
- <30 años	14	8 (57)	4	2 (50)
- >31 años	8	6 (75)	10	6 (60)
Recuento de neutrófilos al diagnóstico				
- <500	16	10 (63)	10	5 (50)
- >500	6	4 (67)	4	3 (75)
Recuento de PQ al diagnóstico				
- <10.000	8	4 (50)	5	0 (0)
- >10.000	14	10 (71)	9	8 (89)
Número de episodios transfusionales, glóbulos rojos				
- < 5	9	9 (100)	4	4 (100)
- > 5	13	5 (38)	10	4 (40)
Número de episodios transfusionales, PQ				
- < 5	14	12 (86)	7	7 (100)
- > 5	8	2 (25)	7	1 (14)

* Pacientes vivos al año.

** TAPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

*** TI: terapia inmunosupresora.

El presente estudio es una serie de casos y sólo pretende describir la experiencia de dos grupos en el manejo de pacientes con AMO. Este tipo de publicación es muy útil para formular hipótesis, pero no sirve para evaluar o probar la presencia de una asociación estadística y se limita a la simple identificación y descripción de un conjunto de casos clínicos en un intervalo de tiempo. Sólo estudios prospectivos con mayor tiempo de seguimiento, permitirán llegar a conclusiones definitivas sobre los factores de riesgo y el mejor método de tratamiento para esta patología poco común. Sin embargo teniendo en cuenta la baja

prevalencia del padecimiento es poco probable que este tipo de estudio se pueda realizar, a no ser en cooperación con muchas otras instituciones en el país o la región.

Referencias

- 1- British Committee for Standards in Haematology (BCSH) General Haematology Task Force. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. Br J Haematol 2003;123:782-801.
- 2- Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, Rapoport JM, Storb R. Severe

- aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood*. 1976 Jul;48(1):63-70.
- 3- Young NS. Aplastic anaemia. *Lancet*. 1995 Jul 22;346(8969):228-32.
 - 4- Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socie G, Passweg J, Locasciulli A, Van Lint MT, Tichelli A, McCann S, Marsh J, Ljungman P, Hows J, Marin P, Schrezenmeier H. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol*. 2000 Jan;37(1):69-80.
 - 5- Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, Gabbas A, Dufour C, Arcese W, Testi G, Broccia G, Carotenuto M, Coser P, Barbui T, Leoni P, Fersster A. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2000 Mar 15;95(6):1931-4.
 - 6- Frickhofen N, Rosenfeld SJ. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol*. 2000 Jan;37(1):56-68.
 - 7- Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin hematol* 2000; 37:30-42.
 - 8- Storb R, Deeg HJ, Farewell V, Doney K, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Hansen J, et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood*. 1986 Jul;68(1):119-25.
 - 9- Storb R, Leisenring W, Deeg HJ, Anasetti C, Appelbaum F, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Hansen J, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of graft-versus-host disease prevention by methotrexate/cyclosporine versus methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anemia. *Blood*. 1994 May 1;83(9):2749-50.
 - 10- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974; 18:295-304.
 - 11- Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, Erickson K, Flowers M, Hansen J, Loughran T, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol*. 1991 Jul;28(3):250-9.
 - 12- Kaplan EL, Meler P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
 - 13- Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, Nikiforakis E, Tavakoli F, Cohen-Scali S, Bacigalupo A; European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party for Severe Aplastic Anemia. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2002 Dec;119(4):1075-82.
 - 14- Viollier R, Passweg J, Gregor M, Favre G, Kuhne T, Nissen C, Gratwohl A, Tichelli A. Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia. *Ann Hematol*. 2005 Jan;84(1):47-55.
 - 15- Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, Congiu M, De Planque MM, Ernst P, McCann S, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol*. 1988 Oct;70(2):177-82.
 - 16- Paquette RL, Tebyani N, Frane M, Ireland P, Ho WG, Champlin RE, Nimer SD. Long-term outcome of aplastic anemia in adults treated with antithymocyte globulin: comparison with bone marrow transplantation. *Blood*. 1995 Jan 1;85(1):283-90.
 - 17- Schrezenmeier H, Bredeson C, Bruno B, Loberiza FR, Camitta B, Oneto R, et al. Comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for aplastic anaemia: collaborative study of European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT) and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR). *Blood* 2003-267.
 - 18- Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, Hows JM, Bacigalupo A, Biggs JC, Camitta BM, Gale RP, Gordon-Smith EC, Marmont AM, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood*. 1992 Jan 1;79(1):269-75.
 - 19- Passweg JR, Pérez WS, Eapen M, Camitta BM, Gluckman E, Hinterberger W, Hows JM, Marsh JC, Pasquini R, Schrezenmeier H, Socie G, Zhang MJ, Bredeson C. Bone marrow transplants from mismatched related and unrelated donors for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Apr;37(7):641-9.
 - 20- Kojima S, Matsuyama T, Kato S, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta A, Sakamaki H, Ikuta K, Tsuchida M, Hoshi Y, Morishima Y, Kodera Y. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood*. 2002 Aug 1;100(3):799-803.
 - 21- Mao P, Zhu Z, Wang H, Wang S, Mo W, Ying Y, Li Q, Xu Y. Sustained and stable hematopoietic donor-recipient mixed chimerism after unrelated cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Eur J Haematol*. 2005 Nov;75(5):430-5.
 - 22- Ades L, Mary JY, Robin M, Ferry C, Porcher R, Esperou H, Ribaud P, Devergie A, Traineau R, Gluckman E, Socie G. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 2004 Apr 1;103(7):2490-7.

ASPERGILOMA PULMONAR

Juan Carlos Bonilla MD*, Piedad Campo Rodríguez MD**, John Barragán MD***, Edgar Giovanni Ríos MD****

Resumen

El desarrollo de un aspergiloma pulmonar en pacientes sin historia previa de enfermedad granulomatosa, cavitaria, bulosa o fibrótica es inusual. A continuación se describe la historia de una paciente femenina de 44 años a quien se le practicó lobectomía inferior izquierda con reporte histopatológico de aspergiloma pulmonar.

Introducción

La primera descripción patológica del aspergiloma fue hecha por Virchow en 1856, siendo el tipo más común el *Aspergillus fumigatus*. Las especies son saprofitas, cosmopolitas y termotolerantes (> 55 °C), sobreviven en detritos orgánicos (vegetales, cereales) y la infección al humano se produce por la inhalación de esporas (2-3 micras). Existe un amplio espectro de enfermedades pulmonares generadas por *Aspergillus* que depende del estado de inmunidad, virulencia del germen, enfermedades asociadas, respuesta inflamatoria (hipersensibilidad tipos I y III) y factores ambientales.

Reporte de caso

Mujer de 44 años con cuadro clínico de ocho años de evolución consistente en hemoptisis ocasional sin otra sintomatología, es valorada por medicina interna y neumología, quienes solicitan TAC de tórax (**Figura 1**), el cual evidenció masa intraparenquima-

tosa localizada en el lóbulo inferior izquierdo, que corresponde a lesión quística (micetoma). Se realizó fibrobroncoscopia reportada como normal, biopsia transbronquial que se informó como inflamación crónica ligera, fibroantracosis y negativa para malignidad. Después fue valorada por cirugía general quienes realizan lobectomía inferior izquierda, teniendo como criterios clínicos hemoptisis a repetición y radiológico de masa intraparenquimatosa indeterminada. Como hallazgos importantes se encontró una masa de 4 cm de consistencia dura ubicada en el segmento apical del lóbulo inferior izquierdo (**Figura 2**). Como antecedentes importantes de exposición se anotan fumadora de cuatro cigarrillos al día durante los últimos cuatro años. Trabajó en empresa de textiles durante quince años. Presenta evolución postoperatoria satisfactoria sin complicaciones. En el servicio de patología se realizaron coloraciones especiales de ácido periyódico de Schiff (PAS) y Gomori (**Figuras 3 y 4**), con diagnósticos definitivos de aspergiloma pulmonar y de ganglios linfáticos interlobares con antracosis.

Discusión

El desarrollo de un aspergiloma se puede dar en cavidades intrapulmonares o pleurales preexistentes (bronquiectasias, quistes, tumores o infartos pulmonares). Este se halla constituido por filamentos de

Fecha recibido: enero 5 de 2007- Fecha aceptado: febrero 20 de 2007

* Instructor Asociado de patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Servicio de patología, Hospital de San José.

** Residente II de patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

*** Residente II de cirugía general, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

**** Residente II de cirugía, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

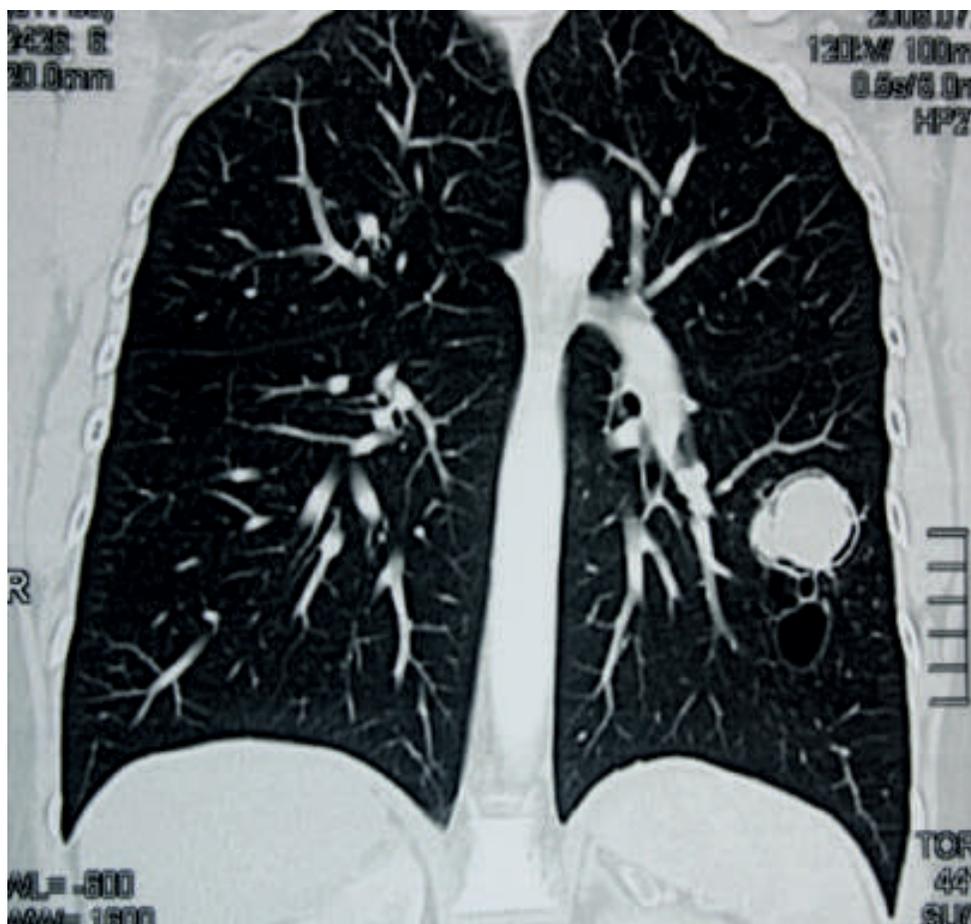


Figura 1. Tac de tórax de alta resolución: masa con densidad de tejidos blandos (bola de hongos) y signo de aire creciente en segmento apical LII (flecha).

micelios (hifas y conidias) y células inflamatorias en su periferia (linfocitos, y polimorfonucleares neutrófilos), con presencia de una cápsula bien definida. El síntoma más frecuente e indicativo de cirugía es la hemoptisis, ya que puede ser fatal. El pronóstico a largo plazo depende de la condición general del paciente. Algunos autores han estimado que la hemoptisis mayor ocurre con una incidencia del 20 %, siendo la cirugía indicativa para el manejo de esta.

Es importante el diagnóstico radiológico para definir la lesión, siendo característico el signo del aire creciente que indica micetoma en el parénquima (**Figura 1**). El criterio definitivo es el hallazgo histológico convencional y el uso de coloraciones especiales de PAS y Gomori donde se observan hifas septadas con angulación periférica menor de 90 grados (**Figuras 3 y 4**). Es importante mencionar las diferentes formas de presentación clínica de la

aspergilosis pulmonar ya que de esto depende el pronóstico del paciente que va desde una alveolitis alérgica extrínseca hasta una aspergilosis pulmonar invasiva de variedad necrotizante (**Tabla 1**).



Figura 2. Lobectomía inferior izquierda con lesión quística cavernosa de 3.5 X 2.5 cm de color verde oscuro.

Tabla I. Manifestaciones clínicas de aspergilosis pulmonar

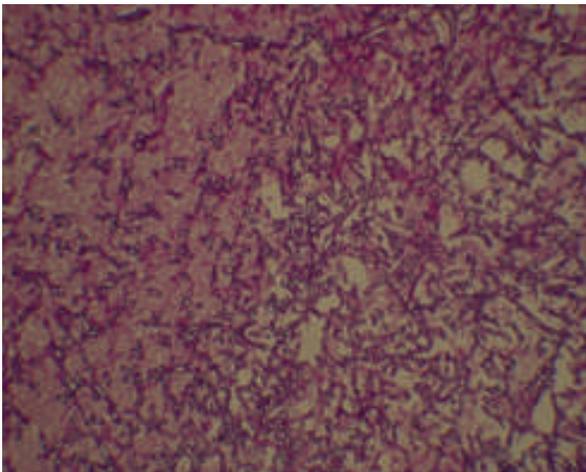
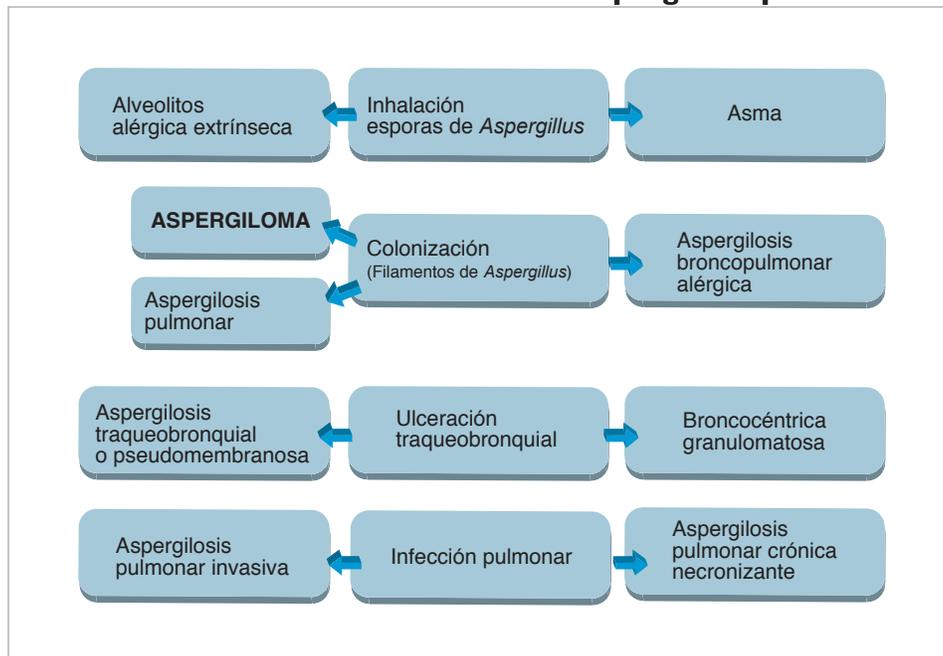


Figura 3. Coloración con PAS: se observan hifas septadas con angulación en su periferia menor de 90 grados.

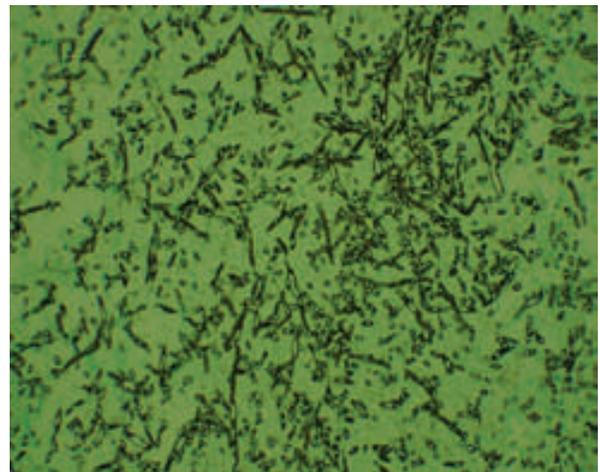


Figura 4. Coloración de Gomori con hifas septadas

Lecturas Recomendadas

- Couturaud F. Aspergillosis and the lung Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2004 Jan 44(1):83-88.
- Chow L, Brown NE, Kunimoto D. An unusual case of pulmonary invasive aspergillosis and aspergilloma cured with voriconazole in a patient with cystic fibrosis. Clin Infect Dis. 2002 Nov 1;35(9):e106-10.
- Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. Clin Infect Dis. 2003 Oct 1;37 Suppl 3:S265-80.
- Franquet T, Müller NL, Giménez A, Guembe P, de La Torre J, Bagué S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. Radiographics. 2001 Jul-Aug;21(4):825-37.
- Israel HL, Ostrow A. Sarcoidosis and aspergilloma. Am J Med. 1969 Aug;47(2):243-50.
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. Clin Infect Dis. 2001 Feb 1;32(3):358-66.
- Metin KS, Ugurlu BS, Kabakci B, Sariosmanoglu NO, Hazan E, Oto O. Surgical resection for successful treatment of invasive pulmonary aspergillosis: report of 3 cases. Scand J Infect Dis. 2005;37(9):694-6.

MIGRACIÓN DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO

Hernán Araméndiz A. MD*, Hernando Ruiz M. MD**, Pilar Aguilar, MD***

Resumen

Se plantea el caso de una paciente manejada en el servicio de ginecología del Hospital de San José con diagnóstico de perforación postinserción y migración de DIU. Es una eventualidad poco frecuente y la tasa reportada es de 0.87 por cada 1.000 inserciones.¹ La perforación postinserción se clasifica como primaria si los síntomas se presentan de manera inmediata o secundaria cuando la migración es consecuencia de contracciones reactivas del útero y la sintomatología se manifiesta de manera tardía.² Para su extracción, según su localización y complicaciones conocidas, se requiere personal calificado y experiencia quirúrgica. A través de la ginecología endoscópica se ha logrado disminuir la extracción a través de laparotomía. Sin embargo, en ciertas ocasiones, como se expone en este caso, no se logra su ubicación o se requiere de otros procedimientos reparativos, según los hallazgos o complicaciones encontrados en la intervención.

Palabras clave: DIU (dispositivo intrauterino), complicaciones, intrabdominal.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 30 años grávida dos, partos dos por cesárea, a quien por deseo de planificación familiar con método no definitivo se insertó DIU en mayo de 2004 sin evidencia clínica de complicaciones. En el control citológico realizado en julio de 2004 no se visualizaron los hilos del dispositivo y se remitió a valoración por ginecología, donde solicitaron ecografía que informó útero en retroversoflexión de 65x41x48 mm, cavidad endometrial vacía, anexos sin alteraciones, sin detectar el DIU en la pelvis. En enero de 2005 la placa de abdomen simple reveló la

presencia del DIU en la pelvis menor. (Figura 1). Se decidió practicar laparoscopia, procedimiento llevado a cabo en abril de 2005, hallando el DIU migrado entre peritoneo de pared anterior y recto sigmoide. Se consultó con cirugía general y se decidió llevar a la paciente, previa preparación de colon, a un segundo tiempo quirúrgico para laparotomía exploratoria. Se programó y se ejecutó la nueva intervención en julio de 2005, sin encontrar el DIU pese a minuciosa y sistemática revisión de la cavidad. Las radiografías tomadas durante la cirugía y el postoperatorio, así como la ecografía abdominopélvica no demostraron el DIU, por lo cual se dio salida por evolución adecuada.

Se considera que el caso clínico expuesto corresponde a DIU con perforación secundaria y migración del útero a la cavidad abdominal, con lesión asintomática del colon sigmoide y posterior ubicación intraluminal y expulsión inadvertida del mismo durante deposición.

Fecha recibido: octubre 6 de 2006 - Fecha aceptado: diciembre 15 de 2006

* Ginecólogo adscrito. Instructor de ginecología endoscópica. Depto. de ginecología y Obstetricia, Hospital de San José.

** Ginecólogo adscrito, coordinador ginecología endoscópica. Hospital de San José.

*** Residente III de Ginecología y Obstetricia. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José.



Figura 1. Presencia del DIU en pelvis menor.

Discusión

El DIU es uno de los métodos más comunes de planificación reversible.³ El riesgo de perforación depende del tipo de dispositivo empleado, la experiencia del operador que inserta el DIU, la posición del útero y el tiempo de colocación con respecto al momento del parto.⁴ La incidencia de esta complicación varía de 0.2 a 0.87 por cada 1.000 inserciones, aunque se reconoce la existencia de un subregistro importante.¹

Se considera primaria si ocurre durante la inserción del DIU por lesión penetrante sobre el tejido miometrial. La presentación clínica consiste en dolor intenso y súbito, asociado con sangrado genital.² En contraste, en la perforación secundaria el intervalo entre la inserción y el diagnóstico de la perforación varía desde días hasta 16 años, como el caso repor-

tado de perforación vesical.⁵ El mecanismo de lesión es consecuencia de una reacción a cuerpo extraño por parte del útero y la presión ejercida por el DIU causa abrasión y erosión de la capa endometrial y con una microperforación. La respuesta miometrial causa contracciones uterinas que facilitan la migración hacia la cavidad abdominal.²

La mayoría de las publicaciones coinciden en la poca o vaga sintomatología al hacer referencia a la perforación secundaria. La migración puede darse hacia la cavidad peritoneal o a órganos cercanos como el intestino delgado, el apéndice, el colon sigmoide, el recto o a la vejiga, siendo esta última la menos frecuente.⁵ La duración de la migración del DIU es desconocida y puede cursar asintomática por años o manifestarse clínicamente con la sintomatología propia de complicaciones como absceso pélvico, perforación intestinal, fistula vesicouteriuna o como

se refiere en nuestro caso al ser expulsado de cavidad a través del lumen intestinal.^{6,7}

En la actualidad la ultrasonografía transvaginal y transabdominal son métodos diagnósticos no invasivos muy confiables para detectar la migración abdominopélvica del DIU, pero el método de elección lo constituye la radiografía simple de abdomen. El estado del arte para el manejo del DIU migrado posiciona a la cirugía mínimamente invasiva como el método ideal para estos casos, pero es responsabilidad del equipo quirúrgico establecer los alcances del procedimiento y no emprender actos heroicos e innecesarios que podrían en muchos casos acarrear complicaciones catastróficas. Se torna entonces en una necesidad evidente que el manejo del DIU migrado se lleve a cabo por un equipo quirúrgico calificado y multidisciplinario, con la capacidad de suspender un procedimiento ante el inminente riesgo de perforación y programar un segundo tiempo quirúrgico por laparotomía con la debida preparación del colon.

Para reducir la incidencia de complicaciones asociadas con el DIU, se requiere adecuado entrenamiento en técnica de inserción, conocimiento del caso clínico, una juiciosa valoración física de la paciente y

seguimiento ultrasonográfico. Por último, es importante la explicación oportuna con indicaciones claras y signos de alarma para la paciente.

Referencias

1. Markovitch O, Klein Z, Gidoni Y, Holzinger M, Beyth Y. Extrauterine mislocated IUD: is surgical removal mandatory? *Contraception*. 2002 Aug;66(2):105-8.
2. Grimaldi, MD, et al. Unusual Uterine perforation with Multiload Cu 375R. *Am J Forensi Med Pathol*, volume 26 (4). December 2005, pp 365-366.
3. Grimaldi L, De Giorgio F, Andreotta P, D'Alessio MC, Piscicelli C, Pascali VL. Medicolegal aspects of an unusual uterine perforation with multiload-Cu 375R. *Am J Forensic Med Pathol*. 2005 Dec;26(4):365-6.
4. Sogaard K. Unrecognized perforation of the uterine and rectal walls by an intrauterine contraceptive device. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993 Jan;72(1):55-6.
5. Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D Uterine perforation on intrauterine device insertion: is the incidence higher than previously reported? *Contraception*. 2003 Jan;67(1):53-6.
6. Mahmutyazicioglu K, Ozdemir H, Ozkan P. Migration of an intrauterine contraceptive device to the urinary bladder: sonographic findings. *J Clin Ultrasound*. 2002 Oct;30(8):496-8.
7. Ohana E, Sheiner E, Leron E, Mazor M. Appedinx perforation by an intrauterine contraceptive device. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Feb;88(2):129-31.



INFECCIÓN POR *LISTERIA MONOCYTOGENES* Y EMBARAZO

*Diana Novoa Ch. MD**, Adda Piedad Roza MD*

Resumen

Se presenta el caso de dos pacientes admitidas al servicio de ginecología y obstetricia del Hospital de San José a quienes se les diagnosticó infección intrauterina por *Listeria monocytogenes* con buen resultado perinatal.

Palabras clave: listeriosis, infección intrauterina.

Abreviaturas: LM, *Listeria monocytogenes*; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Introducción

La LM es un cocobacilo gram positivo que constituye una causa importante de infección, originando en el ser humano una enfermedad llamada listeriosis en especial en mujeres embarazadas, recién nacidos e inmunosuprimidos. Esta bacteria tiene distribución amplia en la naturaleza y debido a su resistencia puede encontrarse en el suelo, los vegetales o como parte de la flora fecal de muchos mamíferos. También se ha aislado de vegetales crudos, leches, pescado, pavo y carne ya sea fresca o procesada, pollo o res. El porcentaje de aislamientos oscila entre 15 y 70%, por lo que se considera que la exposición a alimentos contaminados es relativamente alta^{1,2}

No existe certeza sobre las vías de infección, se supone que su transmisión sea a través de alimentos contaminados con materias fecales provenientes de reservorios animales, humanos o ambientales, como el suelo. La patología humana puede darse en el con-

texto de una gestación o inmunosupresión; embarazada, feto y recién nacido son los más susceptibles.

Presentación de casos

Caso 1: se trata de una paciente de 24 años de edad, primigestante, sin antecedentes infecciosos que cursa en el momento del ingreso con embarazo gemelar monocorial biamniótico de 34 semanas y un cuadro clínico de aproximadamente tres días de evolución de cefalea frontal, fiebre cuantificada en 38 a 39 °C, astenia y adinamia. No hay manifestaciones respiratorias ni gastrointestinales, pero se decide hospitalizar en la unidad de alto riesgo para estudio y manejo de síndrome febril sin foco aparente. Se solicita parcial de orina, cuadro hemático, frotis de flujo vaginal y PCR, los cuales son negativos para infección.

Sin embargo, la paciente cursa con picos febriles vespertinos y episodios de taquicardia materna sin sensibilidad uterina ni taquicardia fetal asociada. Las monitorias fetales son reactivas sin evidencia de actividad uterina y perfil biofísico 8/8; se toma ecografía obstétrica que evidencia embarazo gemelar monocorial biamniótico con crecimiento concordante con la fecha de la última regla. Al tercer día de hospitalización la paciente manifiesta sintomatología de la vía

Fecha recibido: septiembre 29 de 2006 - Fecha aceptado: diciembre 15 de 2006

* Residente IV Servicio de ginecología y obstetricia, Hospital de San José.

** Instructora de ginecología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José.

aérea dada por aumento de la frecuencia respiratoria, tos y expectoración hemoptoica, por lo que se decide realizar radiografía de tórax que muestra infiltrados alveolares diseminados en ambos campos pulmonares con tendencia a la consolidación. La evolución es tórpidas, con desaturación progresiva y marcado trabajo respiratorio; se interconsulta a la UCI quienes la ingresan para manejo de falla respiratoria aguda con intubación orotraqueal, ventilación mecánica y monitoreo de signos vitales. Se lleva a cesárea de urgencia obteniendo dos recién nacidos vivos de sexo masculino; el primero de 1.850 gr, talla 43 cm, apgar 3/5/7 y el segundo, de 1.841 gr., talla 44 cm y apgar 5/7/9; durante el procedimiento, se encuentra además un abrupcio de placenta del 10%. Los recién nacidos se hospitalizan en la unidad neonatal para observación y vigilancia, y la placenta se remite para estudio histopatológico.

Durante la estancia en UCI requiere manejo con altos parámetros ventilatorios y desarrolla hipotensión, que demanda soporte inotrópico con dopamina y aporte de líquidos endovenosos. El reporte de los hemocultivos es positivo para LM por lo que se decide cambiar manejo antibiótico por ampicilina sulbactam. Se considera cuadro de sepsis por LM con síndrome de respuesta inflamatoria del adulto y compromiso pulmonar dado por infiltrados diseminados en ambos campos pulmonares. Las pruebas de función renal, electrolitos y pruebas de coagulación son normales. Se avisa a pediatría quienes inician manejo antibiótico con cubrimiento para LM a los recién nacidos. Madre e hijos tienen una evolución favorable y se dan de alta sin complicaciones.

El reporte definitivo de patología es placenta con infección por LM.

Caso 2: paciente de 38 años, primigestante, con antecedentes personales negativos quien asistió por primera vez a la institución cursando con un embarazo de 36 semanas, con controles prenatales positivos y presentando actividad uterina, por lo que se atiende parto vaginal eutósico y se obtiene recién

nacido con un peso de 2.090 g talla 49 cm y apgar 7/8/9 sin alteraciones.

Madre y recién nacido se dan de alta hospitalaria a las doce horas posparto, pero el lactante reingresa al cuarto día por presentar hipoactividad, disminución de la tolerancia a la vía oral y ligero tinte icterico. Es examinado por el servicio de pediatría donde encuentran un paciente en malas condiciones generales, taquicárdico, hipotenso y con pobre succión. Se decide hospitalizar con diagnóstico de sepsis neonatal temprana y se inicia manejo con ampicilina, gentamicina y por inestabilidad hemodinámica y aumento del trabajo respiratorio el neonato requiere soporte inotrópico y ventilación mecánica. La placa de tórax muestra infiltrados pulmonares difusos y se toman hemocultivos que son positivos para LM, con posterior evolución hacia la mejoría, tolerancia de la extubación y del retiro de la inotropía; se da de alta sin complicaciones.

La madre consultó de nuevo al servicio de obstetricia al sexto día de posparto por secreción vaginal de mal olor, es valorada y se encuentra una paciente en regulares condiciones generales, subinvolución uterina y loquios turbios; con estos hallazgos más el conocimiento de la hospitalización del neonato con diagnóstico de sepsis por LM se hospitaliza a la paciente y se inicia manejo con ampicilina y metronidazol, al cual responde en forma adecuada con evolución hacia la mejoría, se completan 14 días de manejo intrahospitalario y se decide dar de alta.

Discusión

La enfermedad bacteriana producida por la LM es poco conocida y su diagnóstico es infrecuente debido a la falta de acuciosidad en su investigación; en EEUU, la LM invasiva confirmada por hemocultivo o cultivo del líquido cefalorraquídeo constituye 7,4 casos por millón habitantes por año. La listeriosis perinatal complica 16 de cada 100.000 nacimientos y el 23% causan feto muerto los que constituyen el 2% de las muertes fetales en general.²

La contaminación alimentaria, tanto en forma de epidemias como de casos esporádicos, en una población de inmunodeprimidos, constituye un factor fundamental para la presentación de la enfermedad.¹ Se describe también transmisión vía genital en portadoras sanas de la bacteria, con infección ascendente del saco amniótico y el feto, secundaria a rotura prematura de membranas, o bien por infección del feto durante su descenso por el canal de parto, que pudo ser lo que ocurrió con nuestra segunda paciente.

La tasa de *portadores sanos* varía de un 3% a un 11%, lo que contrasta con la baja frecuencia con que se detecta la enfermedad: 1 a 3 casos anuales por millón de habitantes.^{1,2,3} La inmunosupresión local de la interfase materno-fetal de la placenta facilita la infección intrauterina tras bacteremia materna asociada, desencadenando una septicemia fetal, excreción del agente bacteriano por la orina fetal al líquido amniótico, deglución de este material infectado y compromiso respiratorio y digestivo fetal. Este mecanismo es el que explica la modalidad temprana de listeriosis neonatal con mayor mortalidad, que varía entre 30 y 50%.¹ Esta enfermedad puede producir unas lesiones de aspecto granulomatoso llamado *listeriomas*, que se pueden encontrar en todos los parénquimas comprometidos e incluso causan microabscesos placentarios, los que al provocar una disminución del flujo útero placentario pueden llevar a la muerte fetal.

La listeriosis en la mujer embarazada se manifiesta en cualquier etapa de la gestación, pero se detecta con mayor frecuencia durante el tercer trimestre, como sucedió en el primer caso; o posparto, como sucedió con la segunda paciente. Los síntomas más frecuentes son estados pseudogripales, fiebre, cefalea, odinofagia, mialgias, dolor lumbar, náuseas y vómito confundiendo a menudo con fiebre tifoidea o con cuadros de virosis respiratorias que solo requerirían manejo ambulatorio con analgésicos y líquidos. Puede ocasionar aborto, parto prematuro, corioamnionitis, muerte fetal o infección temprana del neonato. Su pronóstico es favorable con manejo antibiótico como se puede observar en los dos casos reportados.²

La enfermedad neonatal se clasifica a su vez en temprana si se manifiesta dentro de la primera semana de vida y tardía si ocurre después de los siete días, en una proporción estadística de 2/3 a 1/3 respectivamente.² La modalidad tardía de la enfermedad se asocia con parto a término sin complicaciones. Su patogenia es incierta, aunque se le ha atribuido a la infección del RN a través de su paso por el canal de parto o por transmisión horizontal en el ambiente nosocomial.³ Existe una mayor probabilidad de meningitis con una letalidad cercana al 50%, y se observa también conjuntivitis y síndrome de dificultad respiratoria.⁴

El diagnóstico definitivo se realiza a través de cultivos seriados positivos para LM en sangre, líquido cefalorraquídeo o líquido amniótico. Esta bacteria posee similitudes morfológicas con difteroides y estreptococos, precisando de pruebas bioquímicas para su confirmación. Los estudios serológicos no son útiles ni tampoco lo son los cultivos de sitios no estériles, ya que se estima en un 5% la presencia de portadores sanos y hasta un 70% en mujeres con diagnóstico de aborto habitual.^{1,2,5}

Este agente entra en el diagnóstico diferencial de prematuridad, aborto espontáneo o feto muerto junto al *Streptococcus B*, sífilis congénita y toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes simple (TORCH). En el caso de aparecer un bacilo Gram positivo en el líquido amniótico de un aborto febril, debe sospecharse la posibilidad de una listeriosis. El tratamiento de elección es ampicilina (150 a 200 mg/kg/día) o penicilina intravenosa, solas o combinadas con aminoglucósidos. Como alternativa se plantea el uso de trimetropim-sulfametoxazol por un período mínimo de tres semanas por vía parenteral.

Se requieren más estudios para determinar la incidencia en nuestra población y prevenir morbilidad materno-fetal por una infección que la mayoría de las veces no se diagnostica.

Referencias

1. Crespo M, Vélez J, Castañeda C. Aislamiento de *L. monocytogenes* en un hospital de tercer nivel. *Colomb Med* 1999;30:89-98.
2. Cisternas A, Lagos N, Galstush J. Infección por *Listeria Monocytogenes* y embarazo con buen resultado perinatal. *Rev. Chil. Obstet Ginecol* 2002;67(3):237-241.
3. Gupta V, Gautam V. Listeriosis in Second Trimester of Pregnancy: case report from India. *J Infect Dis* 2003;56:60-61.
4. Sepulveda C, Oncala E, Guerrero Y. Síndrome de distress respiratorio agudo asociado a listeriosis del embarazo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:636-637.
5. Benhaim J, Aucouturier Y. Intéret de l' amniocentèse dans le diagnostic et la prise en charge d'une chorioamniotite à *Listeria monocytogenes*. *J Infect Diss* 2002;12:54-57.



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DE CIENCIAS DE LA SALUD HOSPITAL DE SAN JOSE

Personería Jurídica No. 10917 Diciembre 1 de 1976 Resolución Ministerio de Educación Nacional No. 0125

Facultad de Instrumentación Quirúrgica
Código ICFES 270246100281100111100

Título otorgado Duración 8 semestres
No. créditos a cursar: 165
Modalidad: presencial

Oficina de admisiones: Carrera 19 No. 8 A-32 Edificio Docente, 1er. piso
PBX. 5998977 • 5998842 TEL. 2019867 • TELEFAX 2018938
E-mail: instrumentacion@fucsalud.edu.co
hppt: www.fucsalud.edu.co

I SEMESTRE

- Biología
- Morfofisiología I
- Física
- Introducción a la instrumentación
- Comunicación oral y escrita
- Informática
- Bioquímica
- Ecología

II SEMESTRE

- Microbiología
- Morfofisiología II
- Esterilización
- Técnicas quirúrgicas I
- Técnicas de instrumentación I
- Sociología
- Inglés I
- Patología I

III SEMESTRE

- Patología II
- Cuidados básicos en salud
- Anestesia
- Técnicas quirúrgicas II
- Técnicas de instrumentación II
- Inglés II
- Psicología

IV SEMESTRE

- Patología II
- Técnicas quirúrgicas III
- Técnicas de instrumentación III
- Inglés III
- Constitución política y derecho en salud
- Ética general
- Administración general

V SEMESTRE

- Bioética
- Administración hospitalaria
- Investigación
- Inglés IV
- Salud ocupacional
- Técnicas de instrumentación IV
- Técnicas quirúrgicas IV

VI SEMESTRE

- Práctica I
- Investigación
- Mercadeo
- Trabajo de grado I

VII SEMESTRE

- Práctica II
- Trabajo de grado II

VIII SEMESTRE

- Práctica III

• El estudiante debe cursar durante la duración del programa diez créditos de asignaturas electivas.

CONDECORACIÓN ORDEN AL MÉRITO SOCIEDAD DE CIRUGÍA DE BOGOTÁ HOSPITAL DE SAN JOSÉ

Discurso pronunciado por el Dr. José Ignacio Hernández Cruz, junio 4 de 2007*

Cuando se me entregó la carta con la cual me comunicaron la decisión de efectuar esta reunión para recibir la condecoración que se me confiere, vino a mi memoria la necesidad de evocar el pasado y las vivencias del presente.

Hace ya más de cuatro décadas vine de la Universidad Nacional a golpear las puertas de esta casa, con el ánimo de hacer mi internado y ellas se abrieron para darme cabida junto con un puñado de médicos con los que aún me une una gran amistad y admiración y que están actuales y vigentes en esta institución.

En este largo caminar me he compenetrado con su historia, con su gente, con sus directivas y con este grupo de profesores que marcaron nuestro rumbo y nuestra vida académica. Ellos nos dieron no sólo un ejemplo de vida y de rectitud médica, sino de compromiso, no de manera ocasional, fugaz, ni evanescente, sino permanente, sin importar los sacrificios que esta adhesión nos ha exigido a través del tiempo.

* Miembro de número de la Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José.

Nos mostraron la lealtad y el compromiso con estos viejos muros de estilo republicano, con sus amplios corredores y con un grupo humano inigualable. Y a pesar de que se han creado centros modernos de salud mejor ubicados, más vistosos, siempre le hemos guardado fidelidad a esta institución y hemos laborado sin desfallecer y con absoluto desinterés, sin que hubiéramos fincado en ello un proyecto de solución a nuestras necesidades económicas. Más bien hemos trabajado en su construcción, muchas veces sin ningún tipo de recompensa material, para que se mantenga viva y vigente, lo que nos ha permitido desarrollar la noble vocación docente y académica, por donde han pasado un sinnúmero de generaciones que nos recompensan con una frase escrita, un abrazo o un recuerdo siempre presente.

Con todos estos argumentos descritos, me presento ante este recinto a recibir tan sentido homenaje que quiero compartir con la compañera de mi vida Ofir y mis hijos María Clemencia, Diana, Francisco José y Javier Mauricio, de quienes jamás he recibido un reclamo por hacer de esta mi segunda casa.

DISCURSO DE GRADUACIÓN DE LA OCTAVA PROMOCIÓN DE MÉDICOS FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DE CIENCIAS DE LA SALUD

Dr. Jorge Gómez Cusnir*

Junio 15 de 2007

He tenido el honor y la fortuna de presidir la celebración de acontecimientos muy importantes en la historia de la Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José y de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, como la celebración del centenario de la primera el 22 de julio de 2002. Vamos a cumplir el próximo mes 105 años de historia y compromiso con el progreso y desarrollo de las ciencias de la salud de nuestro país. Hace escasos tres años me dirigía en la ceremonia de graduación de la primera promoción de médicos de nuestra propia facultad, cumpliendo así con uno de los grandes anhelos de nuestros fundadores, el de educar hombres de bien en el arte de Hipócrates, cuya sólida formación fuera el reflejo de la escuela de esta casa del saber médico, el Hospital de San José y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Ustedes son la octava promoción de egresados de nuestra propia institución docente y llevan la impronta indeleble de nuestra escuela medicoquirúrgica y la enorme responsabilidad de perpetuarla.

Sin duda alguna la centenaria tradición docente y una escuela de reconocida trayectoria y calidad académica convirtieron a nuestra institución hospitalaria en estos algo más de 82 años de existencia, en un centro docente asistencial en donde la academia siempre ha permanecido estrechamente ligada a la actividad médica y demás ciencias de la salud. Hemos pasado de cientos a miles de profesionales ilustres en

distintos campos de la medicina y las ciencias de la salud que acudimos a estas aulas, haciendo enormes aportes al desarrollo e historia médica colombianas y conformamos con ustedes queridos graduandos, un gran grupo de egresados que ocupan o han ocupado lugares de privilegio a lo largo y ancho de la geografía colombiana y algunos han trascendido las fronteras patrias.

Por esta casa del saber han pasado los estudiantes de las principales facultades de medicina como la Universidad Nacional y la Universidad Javeriana. Al retirarse esta última, se firmó el convenio entre la Sociedad de Cirugía de Bogotá y el Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, iniciando actividades la facultad de medicina en 1965 hasta el segundo semestre del 2000, por treinta y cinco años. Durante algún tiempo recibimos alumnos de la Universidad El Bosque y a partir de 1999 los estudiantes de nuestra facultad que hoy culminan sus estudios de pregrado.

Es indudable que para que hubiera sido posible esta pequeña reseña histórica que he querido transmitirles el día de hoy, han existido personajes íntimamente ligados al desarrollo de nuestras instituciones y de sus actividades asistenciales y docentes, y que hoy recordamos con admiración, gratitud y orgullo, ya que muchos hoy desafortunadamente no nos acompañan, pero estoy seguro que sus enseñanzas y su espíritu se perpetúa en cada uno de los que hemos tenido la fortuna de contarnos entre sus alumnos y

* Presidente Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José y Consejo Superior de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

compañeros de trabajo. Hoy quisiera referirme y rendir un tributo póstumo a una de las personas más queridas y representativas tanto de la Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José, como de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y que desafortunadamente no nos acompaña como hubiera sido su deseo. Estoy seguro que gracias a sus actividades primero como decano de la facultad de medicina y luego como nuestro vicerrector académico, dio ejemplo de compromiso, pundonor, responsabilidad y templanza hasta los últimos momentos de su vida. El profesor doctor Alfonso Tribín Ferro para quien solicito un caluroso aplauso y de pie oremos en un minuto de silencio por su eterno descanso. En todos estos años han existido otros tantos a quienes debemos sus enseñanzas y ejemplo, sería imposible siquiera en este breve tiempo mencionarlos a todos y no pretendo hacer un panegírico en particular, pues cada uno de los que han pertenecido en estos 105 años de historia, han hecho grandes aportes a nuestras instituciones.

Desde 1994 nuestra institución docente se ha convertido en Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y al culminar el convenio con la Universidad del Rosario en el segundo semestre del año 2000, se inicia una nueva etapa de desarrollo y progreso de nuestras instituciones. En 1996, la asamblea de la Sociedad de Cirugía de Bogotá aceptó la idea de su presidente el doctor Darío Cadena Rey, hoy nuestro vicerrector de proyectos especiales de adelantar los trámites para la creación de una nueva facultad de medicina que tendría como sede el Hospital de San José y así cumplir con las exigencias de ley para poder conservar los programas de postgrado existentes en ese momento.

Con la decidida colaboración del doctor Eduardo Palacios Sánchez, rector en ese entonces de la FUCS, del vicepresidente doctor Luís Carlos Taborda y el doctor Roberto Jaramillo como jefe de postgrados, se adelantaron los trámites ante el ICFES y finalmente se obtuvo el registro del programa el 16 de diciembre de 1997.

Con el profesor Roberto Jaramillo como su primer decano y luego de conformar un eximio equipo de docentes, el primer grupo de alumnos, 40 en total, inician actividades el 5 de marzo de 1998 y de ellos 19 supervivientes conformaron la primera promoción de egresados.

Desde entonces el equipo directivo ha tenido algunos cambios y la estructura académica, financiera y administrativa que hoy conforma la comunidad universitaria nos ha permitido alcanzar importantes logros para nuestra institución educativa. Con enorme tradición pero muy joven en años, hoy podemos decirles que la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud en estos últimos años ha conseguido el registro calificado de todos sus programas de pregrado, la acreditación de alta calidad para su programa de enfermería, el registro calificado de 30 de sus 32 programas de postgrado medicoquirúrgicos y se continúa trabajando en la acreditación de calidad de nuestra facultad de medicina y de los otros programas académicos en búsqueda de la acreditación institucional en los próximos años, como política impartida desde nuestro Consejo Superior. Es oportuno hacerle el reconocimiento a toda la comunidad universitaria, al grupo directivo, al cuerpo docente y a todos los estudiantes que son nuestra razón de ser, por todas las metas alcanzadas en tan poco tiempo, lo que nos motiva para continuar con nuestro empeño de convertirnos en los próximos años en una de las mejores universidades del país, sin olvidar nuestras fortalezas en el campo de las ciencias de la salud; para todos un merecido aplauso.

El camino recorrido no ha sido fácil y ustedes queridos graduandos han sido testigos de lujo de los enormes esfuerzos realizados por nuestras instituciones por ofrecerles las mejores condiciones de aprendizaje que hoy existen en nuestro país en las facultades de medicina y gracias a ese titánico esfuerzo se suma a nuestro querido Hospital de San José, el Hospital Infantil Universitario de San José, antiguo hospital Lorencita Villegas de Santos como nuestro segundo hospital universitario propio, como centro de prácticas de pre y postgrado para nuestras distintas facultades.

Hoy ya se han entregado al servicio más de 16.000 metros cuadrados, la gran central de urgencias, 53 camas de hospitalización, consulta externa, apoyo en imágenes diagnósticas, TAC multicortes, hemodinamia, laboratorio clínico, entre otros servicios y en aproximadamente un mes y medio se darán al servicio 8.600 metros cuadrados más para las salas de cirugía, salas de parto, 53 camas de cuidado crítico de adultos, neonatal y pediátrico y cuidados intermedios. De manera simultánea se abrirán 50 camas adicionales de hospitalización. Hemos construido un grupo empresarial con el desarrollo de nuestras instituciones, implementando cambios en la estructura organizacional y administración de la universidad y el hospital, que han permitido la actualización tecnológica, de infraestructura física y tratar de mejorar las condiciones financieras, que permitieran los propósitos de darle a nuestras instituciones el sitio de honor que se merecen en el ámbito nacional. Hoy con orgullo podemos decir que son muchos los logros alcanzados por un gran equipo que conforman la gran familia de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y la Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José.

La Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, cuenta hoy con dos hospitales propios de cuarto nivel de complejidad, en plena operación como su principal ventaja competitiva, con una escuela de reconocido prestigio y que puede ofrecer a este nuevo grupo de egresados 32 programas de especialización en áreas médicas y quirúrgicas para complementar su formación profesional.

Queridos graduandos, hace seis años cuando tomaron la decisión de estudiar en esta casa del saber, les decíamos que ustedes conformaban un grupo de privilegiados al poderse contar entre los pocos que podían acceder a formarse en esta bella profesión, cada vez más afectada por los cambios originados desde la implementación de la ley 100 de 1993, pero que también brinda la oportunidad de aportar al mejoramiento de la calidad de vida de nuestros compatriotas a aquellos mejor preparados, y es allí en donde podemos hablar de privilegios. Ustedes

han recibido una formación integral en una institución de salud centenaria, con la vejez de sus años al servicio de la salud de la comunidad, pero con el espíritu siempre joven de la innovación y el deseo de su permanente actualización académica y tecnológica, que cuenta con un grupo de docentes de gran experiencia y trayectoria, que han construido una escuela de la cual hoy ustedes hacen parte y que tendrán la enorme responsabilidad de continuar el día de mañana.

Tienen como sus antecesores la enorme responsabilidad de llevar y dejar siempre en lo alto el nombre de la institución que hoy les confiere su título de médicos; la responsabilidad de continuar el legado recibido de sus profesores, que han dado todo de sí para que ustedes sean los grandes médicos de nuestro país y quienes perpetúen la escuela y tradición de la Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José y el buen nombre de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

De hoy en adelante asumen el reto de demostrar que no se equivocaron al escoger esta institución como su Alma Mater, están obligados a esgrimir los principios, los valores y los conocimientos que han dejado como impronta sus profesores, a quienes deben gratitud, admiración y respeto. Deben continuar con tesón y fortaleza, abriendo el camino para los que vienen, en lo laboral, lo académico, lo administrativo, en la investigación o en lo asistencial. Esta ceremonia siempre estará cargada para ustedes de recuerdos, gratos y amargos, de ensayo y error, pero al fin del camino, nadie les podrá quitar el que son la octava promoción de médicos de la FUCS en el año 2007.

Queridos graduandos les deseo el mejor de los éxitos en esta nueva etapa que hoy inician, a sus padres y familiares quienes han hecho enormes sacrificios para que ustedes obtengan el diploma que hoy se les otorga. Reciban de toda la comunidad universitaria nuestra sincera felicitación y un merecido aplauso.

Muchas gracias.

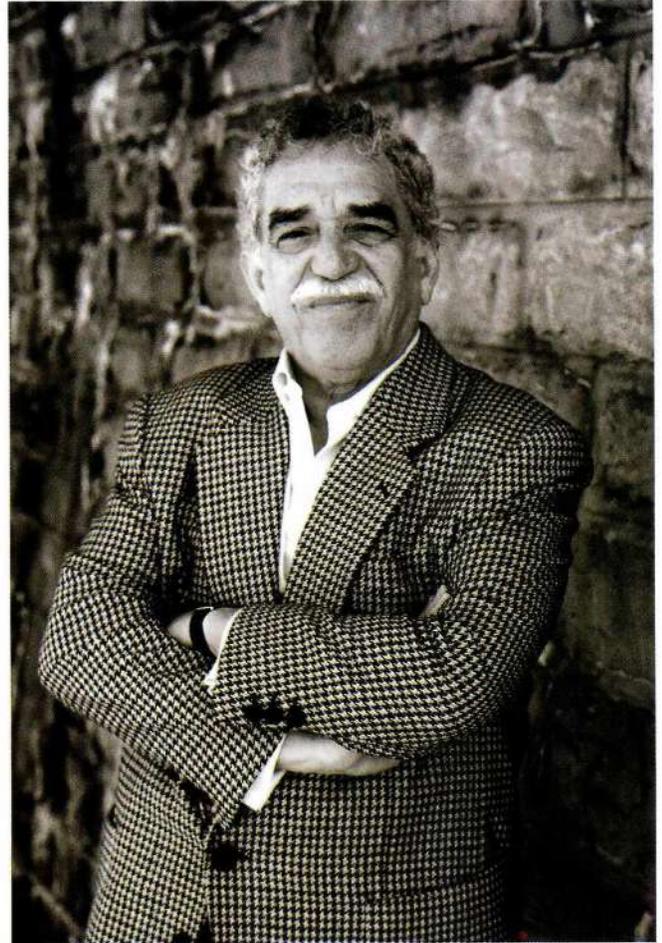
GARCÍA MÁRQUEZ Y BARRANQUILLA

Julio Mario Llinás Ardila MD*

Durante el homenaje reciente que se hizo a nuestro Nobel, el Presidente de la República en su discurso no mencionó para nada las vivencias que Gabito tuvo en Barranquilla, ciudad en donde cursó algunos años de bachillerato en el colegio San José, de los Jesuitas, que muy probablemente dejaron su impronta en la juvenil mente. Pero lo que sí es imperdonable es que se olvidara de sus andanzas con lo que se ha llamado el *Grupo Barranquilla* formado junto con Álvaro Cepeda, Alfonso Fuenmayor, Germán Vargas y Alejandro Obregón, bajo la égida de José Félix Fuenmayor y Ramón Vinyes; de aquél, al decir de Bosch, el célebre escritor dominicano, García Márquez adquirió un estilo y por recomendaciones del sabio catalán, aprendieron a leer autores de vanguardia.

Como Fuenmayor Alfonso lo consigna en sus crónicas del grupo, en esas tertulias y parrandas aprendieron y conocieron las nuevas tendencias literarias que finalmente irían a producir ese estilo que ha dado en llamarse la realidad mágica que en forma ágil, amena, poética y desprendida, mezcla de crónica y relato, basado en una realidad que a veces es más virtual o fantástica que la misma ficción y que confunde a los que no nos conocen, son parte fundamental de la obra literaria de nuestro escritor y de los demás del grupo. También esas exuberancias se pueden ver en las pinturas de Obregón o de "Figurita", ambos a su manera.

El *Grupo Barranquilla* no fue un fantasma que se pueda desconocer aunque sus mismos integrantes, en forma por demás humilde, lo mencionen en voz baja y se pregunten si el grupo realmente existió. Todos los factores que han hecho que Barranquilla



Fotografía: Daniel Mordzinski

sea Curramba y que sus gentes y su idiosincrasia hayan marcado y producido un fenómeno cultural, aunque ahora quieran desconocerlo, forman parte de la gloria de nuestro máximo escritor que ya es inmortal y pertenece a todo el país.

En Cartagena, Ramiro De la Espriella dice que Gabo aprendió el periodismo en El Universal, en Zipaquirá dicen que ahí aprendió a escribir, Aracataca se pavonea por ser su cuna y aquí en Barranquilla, además de lo dicho, Gabito conoció el amor y se unió a la mujer que lo ha acompañado por toda la vida.

* Ginecólogo egresado del Hospital de San José, oriundo y residente de Barranquilla.