

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **139**

Suplemento
Supplement **2**

Marzo-Abril
March-April **2003**

Artículo:

Experiencia de la hematología nacional

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

I. Introducción

Salvador Silva-López*

Implementación del banco de cordón umbilical

Las ventajas de las células progenitoras hematopoyéticas de cordón umbilical (CPCU) sobre el trasplante alogénico convencional son:^{1,2}

- 1) La placenta o sangre de cordón umbilical es una fuente disponible y abundante de células stem cell que pueden ser cosechadas sin riesgo para la madre o el infante.
- 2) El Balance étnico puede ser mantenido automáticamente con la reposición de sangre de cordón umbilical, en una población heterogénea y puede ser controlada mediante la colección por centros obstétricos que aporten cosechas de poblaciones minoritarias.
- 3) La contaminación viral es menor en las CPCU, incluyendo virus de Epstein-Barr y citomegalovirus.
- 4) Las células pueden ser criopreservadas y almacenadas, estando disponibles para pacientes con enfermedades inestables, eliminando los retardos y las complicaciones derivadas de la recolección de médula ósea en donadores no relacionados.
- 5) La amplificación de la respuesta alogénica incluye, la producción de la citocina Th1, producida por los linfocitos T neonatales, la cual es menor que la de las células T adultas, reduciéndose la actividad de la enfermedad del injerto contra huésped en los receptores de CPCU.
- 6) La congelación, su almacenamiento y envío puede ser fácil, para su aplicación cuando sea necesario, comparada a la rápida necesidad de utilización de las células progenitoras obtenidas de médula ósea, siendo importante la coordinación entre los médicos cosechadores, personal de traslado y equipo de trasplante.
- 7) La Base de genotipos HLA adquiridos en los bancos de cordón umbilical, no sufren alteraciones excepto por su uso, a diferencia de los registros de donadores voluntarios no relacionados, los cuales se pierden por edad avanzada, enfermedades propias, o reubicación geográfica.

- 8) Como todavía se determinará, las interrogantes siguen surgiendo para entender la importancia de la edad y su dependencia con la actividad de la telomerasa y sus significativas contribuciones para la regulación genética en el trasplante con CPCU, el avance de la edad en el donador, la función hematopoyética e inmune en los pacientes pediátricos que son receptores de trasplante con CPCU recién nacidas, pueden expectativamente mantener una hematopoyesis y función inmune normal durante futuras décadas, comparadas con los injertos recibidos de células hematopoyéticas stem cell de donadores adultos.

Desventajas de las CPCU como fuente de células hematopoyéticas stem cell para trasplante alogénico:

- 1) El limitado número de células progenitoras hematopoyéticas contenidas en las unidades recolectadas de CPCU, pueden contribuir a la falla y retardos en el tiempo de injerto del donador, y limitar su uso en receptores adultos.
- 2) Los futuros desarrollos de las anormalidades potenciales de los donadores recién nacidos, sus CPCU, pueden tener sus efectos en la vida adulta del receptor, y esto no se conoce al momento del trasplante.
- 3) No son posibles recolecciones adicionales del donador de CPCU, para pacientes con falla de injerto, ni tampoco infusiones de linfocitos del donador, para receptores quienes tienen recaída después del alioinjerto inicial de CPCU.

Existen dos métodos para la obtención de la sangre de cordón umbilical, en útero o ex útero así mismo es muy importante, el momento en que se solicita el consentimiento informado de la madre, ya que para efectuarse la colección en útero debe idealmente solicitarse antes del procedimiento. El volumen y conteo total de células nucleadas, no mostró ventajas con uno u otro método, en útero las recolecciones resultaron con más eliminaciones,

* H.R 1 Gabriel Mancera.D.F. IMSS.

debido a los problemas de rotulación, contaminación bacteriana, sangrado, retardo entre la recolección y procesamiento, además del bajo volumen, comparado con las recolecciones ex útero.^{3,4}

Control de calidad del examen de ácido nucleico del virus de la hepatitis c (hcv-nat) en mini pools

NAT: Examen de ácidos nucleicos amplificados de RNA que permite la detección de agentes infecciosos virales en donaciones de sangre y plasma.

Técnica con alta sensibilidad, se puede realizar en pools de plasmas, con menor periodo de ventana, detección de infecciones latentes, etc.

Tiene alta sensibilidad con riesgos de falsos positivos.

Acorde a los requerimientos de la relevante monografía de la Farmacopea Europea, todos los pools elaborados para la producción de productos médicos derivados de plasma humano, deben ser examinados para el RNA-VHC, usando una prueba NAT, debe incluirse la realización de un control apropiado.^{5,6}

El comité para propietarios de productos medicinales (CPMP) recomienda como una estrategia de PRE-exámenes, para la manufacturación de mini polos, (de donadores, o muestras representativas de donaciones), sea estimulado en orden para evitar la pérdida de un pool completamente elaborado, y facilitar la identificación de

la ultima huella del donador, en el evento de un examen con resultado positivo.

Para la liberación de componentes sanguíneos, el test NAT puede detectar en un control corrido de 5000 IU/mL, (definido por una sola donación). Por ejemplo si las donaciones son examinadas en mini pools de 100, un control corrido de 50 IU/mL, puede detectar positividad en cada prueba realizada.

Referencias

1. **MJ Laughlin.** Umbilical cord blood for allogeneic transplantation in children and adults, *Bone Marrow Transplantation* (2001) 27:1-6.
2. **Larry C, Rebecca Haley, Karen Ballen.** In utero or ex utero cord blood collection: which is better. *TRANSFUSION* (2002) 42:1261-1267.
3. **Dorothy E Vawter, Gayl Rogers-Chrysler, Mary Clay, Larrie Pittelko, Dave Therkelsen, Debora Kim, Jeffrey McCullough.** A phased consent policy cord blood donation. *TRANSFUSION* (2002) 42:1268-1274.
4. **Karen Ballen, Hal E. Broxmeyer, Jeffrey McCullough, Wanda Piaciabello, Paolo Rebulla, Catherine M. Verfaillie, John E. Wagner.** Current Status of Cord Blood Banking and Transplantation in the United States and Europe. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2001) 7:635-645.
5. Guide to the preparation use and quality assurance of blood components Council of Europe Publishing. 8th edition, chapter 24; pp197-203.
6. **Flanagan P, Barbara J.** PCR Testing of Plasma Pools from concept to Reality *Transfusion Medicine Review*, 1999;13(3):164-176.

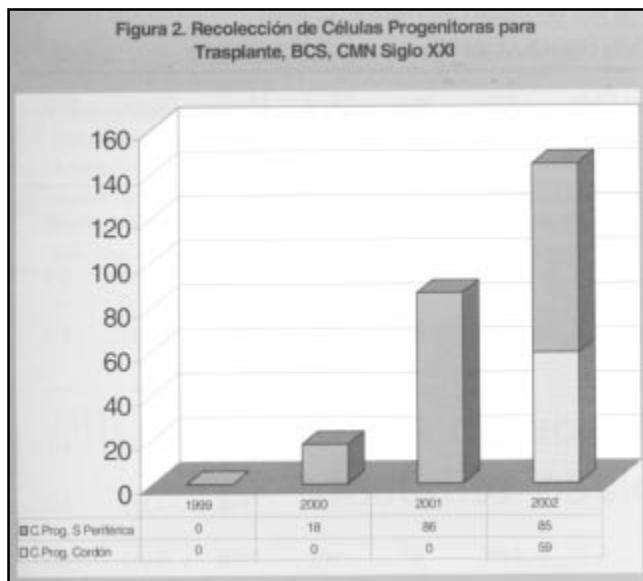
II. Implementación del banco de sangre de cordón umbilical

Raúl Ambriz-Fernández*

Actualmente se informa de avances en el trasplante, al usar con éxito en el adulto la sangre de hasta dos o más cordones no relacionados, así como otras posibilidades con la investigación de células dentríticas y células totipotenciales hematopoyéticas.¹⁻⁵ También el programa Acción: Transfusión Sanguínea de la Secretaría de Salud del año 2002 contempla “la puesta en marcha de programas coordinados y confiables de criopreservación celular que incluyan: células hematopoyéticas (obtenidas de la médula ósea, la sangre periférica y del cordón umbilical) con fines de trasplante.....”.⁶ Con estas razones el Banco Central de Sangre del CMN Siglo XXI del IMSS viene trabajando desde el año 2000 con el Comité de Trasplante de Células

Progenitoras Hematopoyéticas (CPHs) que sesiona cada 1 a 2 semanas y en el que se encuentran incluidos los equipos interdisciplinarios de las siguientes unidades médicas hospitalarias del IMSS: Banco Central de Sangre, Hospital de Especialidades, Hospital de Oncología, Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI y también del Hospital General Regional No 1. Lo anterior ha determinado un cambio en la política de las transfusiones de plaquetas con reducción significativa del uso de concentrados de plaquetas unitarios (de 36,321/año a 11,343/año) acompañado del incremento de la productividad de las aféresis con leucorreducción enviadas a los hospitales y de la recolección de CPHs que se muestran a continuación (Figura 1).

* Banco Central de Sangre, CMN Siglo XXI, IMSS (UMAE).



La sangre fetal, atrapada en el territorio vascular placentario después del nacimiento, contiene CPHs en número suficiente para reconstituir la médula ósea. Con el fin de disponer de un inventario de sangre de cordón, clasificado por HLA, como fuente de células madre para trasplantes no relacionados, se diseñó nuestro programa del banco de sangre de cordón. La actividad del mismo está definida con los estándares internacionales.

Nuestro proceso se inició en el mes de octubre del año 2002 y consta de 3 fases: 1ra: de donación del producto, una segunda de manipulación que lleva el producto desde el Hospital de Ginecoobstetricia No 4 al Banco de Sangre, y la tercera de trasplante y seguimiento clínico. Durante este trayecto se deben realizar acciones que mantengan las propiedades funcionales del producto original, con garantías de seguridad para el donador y el receptor. Esto se ha conseguido con la definición de los puntos críticos del proceso. Las técnicas utilizadas en el proceso son las siguientes:

- Técnica de recolección de sangre de cordón umbilical.
- Técnica de almacenamiento y transporte en fresco.
- Técnica de manipulación del producto, incluyendo reducción de volumen, criopreservación y almacenamiento en frío.
- Técnica de envío, entrega y trasplante de la unidad.

Todas las técnicas implementadas tienen una validación previa que asegura obtener un producto inicial seguro para el donador y obtenido respetando sus derechos individuales y un producto final definido y seguro para el paciente.

Durante la fase de donación se contemplan los siguientes aspectos:

- La donante debe ser mayor de edad para tomar las decisiones al respecto actuando en nombre del recién nacido. Esta debe ser informada previamente al parto sobre el programa, los beneficios de la donación y los perjuicios. Con la información recibida, debe firmar un consentimiento informado que autorice la manipulación de su producto para el uso terapéutico propuesto. La donación debe ser altruista, aceptando la no compensación económica por ella y además cediendo la titularidad del producto al banco de sangre de cordón. Seguridad para el donador: El único riesgo potencial descrito en la literatura científica deriva de la realización de un climpaje precoz, condicionado por la donación. En estudios publicados se ha podido comprobar que el climpaje precoz puede condicionar una reducción media de 1 g/dL de hemoglobina sobre la media de recién nacidos. Esto puede originar problemas solamente a recién nacidos por debajo de la semana 34 de gestación, que son donantes. Por otra parte no hay riesgo alguno ni para la salud de la madre ni para la del recién nacido.

El trasplante de células madre puede transmitir una enfermedad del donante al receptor. El tipo de enfermedad transmisible por esta vía son las genéticas, básicamente enfermedades linfohematopoyéticas del recién nacido (como inmunodeficiencias y hemoglobinopatías) y las enfermedades infecciosas de la madre (como SIDA, hepatitis o sepsis). En el proceso de donación, se incluyen medidas para minimizar el riesgo de transmitir este tipo de enfermedades al receptor, basada en la revisión de la historia clínica, los estudios serológicos y bacteriológicos.

- Una vez obtenido el producto.
- Registro del transporte desde la maternidad al banco y desde el banco al centro de trasplante.
- Caracterización del producto: definiendo el contenido celular, el contenido de progenitoras hematopoyéticas y sus características transfusionales como el grupo sanguíneo, el HLA, y esterilidad.
- Registro de almacenamiento.
- Verificación de la seguridad transfusional. Estado serológico de la madre al momento de la donación: Estudio de los marcadores de serología infecciosa en medicina transfusional y vigentes en el país.
- Estado serológico de la madre 6 meses después de la donación para los mismos marcadores, enfermedades genéticas precoces. Estos últimos se inicia la verificación en este año de 2003.
- Confirmación del HLA del producto en nuevas muestras del donante para evitar errores de trazabilidad (idejalmente una alícuota ligada a la bolsa de trasplante).

**Cuadro I. Resultados de los primeros 25 casos del programa de CPH'S de CCU.
Banco Central de Sangre, CMN Siglo XXI, IMSS**

Fecha de Colec.	Fecha de Congel.	Número de Unidad	Tipo de Colec.	Vol. Colec. ml.	Vol. Cong. ml.	Lec. (VR) K/ul	CMN (VR) x10e8	CD34 (VR) x10e6	Viab. (VR) %	Serol. Rutina	Micro-biol.	Grupo	C.D.
021002 10h	021002 12h	01-2002	Ex-utero	70.95	18	20.4	2.79	1.99	96	neg	neg	O (+)	(-)
021002 10h	021002 12h	02-2002	Ex-utero	83.25	17	17.0	2.18	1.13	97	neg	Neg	O (+)	(-)
031002 10h	031002 13h	03-2002	Ex-utero gemelar	98.39	16	11.1	1.37	0.44	96	neg	neg	O (+)	(-)
031002 10h	031002 13h	cancelado	Ex-utero	23.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
081002 10h	081002 12h	04-2002	Ex-utero	83.25	24	17.0	3.03	1.05	96	—	Neg	O (+)	(-)
081002 10h	081002 12h	05-2002	Ex-utero	102.17	37	14.7	4.15	1.55	97	neg	Neg	O (+)	(-)
081002 10h	081002 12h	06-2002	Ex-utero	80.41	27	24.7	4.7	4.89	97	neg	Neg	A (+)	(-)
081002 10h	081002 12h	07-2002	Ex-utero	74.73	20	15.9	2.25	0.81	98	neg	Neg	O (+)	(-)
		08-2002	Ex-utero	41.6	15	8.3	0.51	—	96	Neg	Neg	O (+)	(-)
141002	151002	09-2002	In-utero	76.91	18	19.1	2.24	0.79	97	Neg	Neg	O (+)	(-)
141002 16h	161002	10-2002	In-utero	74.55	16	23.0	1.51	0.79	96	Neg	neg	A (-)	(-)
	161002	11-2002	Ex-utero	36.7	33	4.97	0.42	0.27	—	neg	neg	A (+)	(-)
	161002	12-2002	Ex-utero	78.05	17	15.5	1.79	1.56	96	neg	neg	A (+)	(-)
161002	161002	13-2002	Ex-utero	97.56	33	14.9	3.56	0.67	97	neg	neg	O (+)	(-)
171002	171002	14-2002	Ex-utero	31.5	30	4.96	0.62	0.53	96	neg	neg	A (+)	(-)
231002	231002 11h	15-2002	Ex-utero	55.34	18	11.3	0.96	0.96	96	neg	neg	O (+)	(-)
271002	281002	16-2002	Ex-utero	53.92	18	8.18	1.51	0.35	97	neg	neg	O (+)	(-)
271002	281002	17-2002	In-utero	62.91	25	17.0	0.42	0.53	96	neg	neg	O (+)	(-)
301002	311002	18-2002	In-utero	47.96	19	14.7	1.79	—	—	neg	neg	O (+)	(-)
301002	311002 13h		In-utero			24.7		0.79		neg	neg		
131102 10h	131102 12h	19-2002	In-utero	78	25	15.9	—	0.79	99	—	neg	A (+)	(-)
271102	271102	20-2002	Ex-utero	79.47	15	6.72	0.767	0.46	97	neg	neg	O (+)	(-)
271102	271102	21-2002	Ex-utero	42.57	15	7.95	0.772	0.24	96	neg	neg	O (+)	(-)
111202 10h	111202 14h	22-2002	Ex-utero	85.14	40	9.93	1.93	C.D.	98	neg	neg	O (+)	(-)
111202 10h	111202 14h	23-2002	In-utero	70.95	40	4.33	1.27	C.D.	99	neg	neg	O (+)	(-)
111202 19h	131202 10h	24-2002	Ex-utero	58.65	22	7.29	1.11	C.D.	89	neg	neg	O (+)	(-)
111202 19h	131202 10h	25-2002	Ex-utero	48.24	16	9.18	0.96	C.D.	95	neg	—	A (+)	(-)

El banco velará que el centro de destino de su unidad sea un centro autorizado por las autoridades sanitarias del país para la realización de este tipo de procedimiento terapéutico. Además, el banco seguirá el resultado de la infusión y del trasplante para detectar posibles anomalías:

- Incidencias en la recepción del producto

- Resultado de la descongelación: caracterización celular viabilidad.

- Seguimiento clínico: del prendimiento, de la enfermedad injerto contra huésped y de la supervivencia.

Se muestra un día típico de inventario:

Referencias

1. **Barker J N, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al.** Multiple unit unrelated donor umbilical cord blood transplantation in high risk adults with hematologic malignancies: Impact of engraftment and chimerism. *Blood* 2002;100 (suppl 1) Abstract 142.
2. **Ambriz FR.** Experiencia del trasplante de células hematopoyéticas de sangre periférica en el Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Gac Méd Méx* 2002;138(supl 1)29-30.
3. **Gómez ME.** ¿ Cómo lograr el efecto centro ? Experiencia en trasplante de células hematopoyéticas. *Gac Méd Méx* 2002;138(supl 1):135-136.
4. **Indrikovs AJ.** Trasplante de células progenitoras de sangre de cordón umbilical. *Gac Méd Méx* 2002;138(supl 1):130-132.
5. **Girolomoni G, Ricciardi-Castagnoli P.** Dendritic cells hold promise for immunotherapy. *Immunolo Today* 1997;18:102-104.
6. Programa de Acción: Transfusión Sanguínea. Primera Edición año 2002, Secretaría de Salud. Gobierno de México.

III. NAT para la detección de Hepatitis C y VIH en el Instituto nacional de Pediatría

Guillermo Escamilla-Guerrero*

Los estudios inmunoenzimáticos (EIA; enzyme immunoassay) se desarrollan en los 70's basados en los descubrimientos de que los anticuerpos conjugados no perdían su reactividad ni especificidad.¹ En la década de los 80's la simplificación de la metodología empleada permite explotar su capacidad de detectar diferentes agentes virales y bacterianos. Actualmente el realizar un ELISA es relativamente fácil, el kit incluye todos los reactivos necesarios y los insertos establecen perfectamente que se debe realizar en el proceso, dando esto, un elemento de reproducibilidad muy amplio. Las diferentes modalidades de este procedimiento que han aparecido en el mercado son:

1. Inmunoblot.
2. No competitivo (fase sólida).
3. Competitivo (fase sólida).
4. Quimioluminiscencia.
5. Inmunoensayo óptico.

El formato en fase sólida es el más empleado dada su facilidad de realización y la cuantificación del resultado final, el tiempo de realización oscila de 2 a 4 horas, elimina la subjetividad del operador acorde a la cuantificación de las sensibilidades relativas del sistema de marcación:

- | | |
|------------------------|----------------|
| 1. Calorimétrico | < sensibilidad |
| 2. Fluorométrico | ↓ |
| 3. Bioluminiscencia | > sensibilidad |
| 4. Quimioluminiscencia | |

Sus aplicaciones son variadas, detectando antígeno o anticuerpo dependiendo del agente infeccioso en estudio.

En 1982 Hawkes² y Herbrink³ en forma independiente reportan un nuevo tipo de ensayo "Dot Immunoblotting" o técnicas de punto en papel de nitrocelulosa, le anteceden los estudios revolucionarios de Towbin⁴ y Renart⁵ (1979) con el Western Blot, técnica empleada como suplementaria o confirmatoria junto con sus variantes (RIBA: recombinant immunobinding assay). Estos ensayos en conjunto con la selección cuidadosa del disponente son dos factores que han permitido hasta la fecha prevenir en nuestro país la transmisión de agentes infecciosos secundarios a una transfusión sin alcanzar el "riesgo cero" debido a:

- virus antigenéticamente variantes que no comparten los epítopes que detecta la técnica.
- período ventana.
- inmunosupresión.⁶
- limitaciones propias de la técnica.

Los escenarios para generar sangre "segura" se colocaron a partir de 1970 con los primeros EIA's aplicados en la detección del Antígeno de superficie de Hepatitis B, 1985 para HIV, 1990 para HCV. Cambios críticos en los parámetros de sensibilidad y especificidad se manifestaron entre los ELISAs de 1^{er} (lisado viral en la fase sólida) y 2^a generación (antígenos recombinantes y sintéticos). La década de los 80's nos sorprende con los ELISAs de 3^{era} generación. El periodo ventana para cada uno de estos marcadores disminuyó drásticamente.

Los avances espectaculares en el campo de la Biología Molecular realizados entre los 80's y 90's generó la expectativa de su posible aplicación en los campos de la medicina transfusional con el objetivo de que este riesgo residual podría ser significativamente disminuido al

*etca@prodigy.net.mx

emplear técnicas que detecten el genoma del agente infeccioso. En 1996 las investigaciones realizadas por Retroviral Epidemiology Donors Study⁷ confirman la aplicación del NAT para la obtención de sangre segura. En 1997 la Comunidad Europea inicia las gestiones para la regulación: Actualmente se encuentran disponibles diferentes métodos para la prueba de ácidos nucleicos (NAT: nucleic acid amplification tests):⁸ 1) PCR (*polymerase chain reaction*); 2) RT/PCR (*reverse transcriptase/polymerase chain reaction*);⁹ 3) LCR (*ligase chain reaction*);¹⁰ 4) NASBA (*nucleic acid sequence-based amplification*); 5) SDA (amplificación de la cadena desplazante); 6) Qb *replicase amplified assay*, y; 7) bDNA (*Chiron quantiplex assay and the ampliprobe system*). El potencial que se les asocia a estas técnicas es: (a) alta sensibilidad, detectan 10^{-18} g de ácido nucleico; (b) aplicable en pools de plasmas, (c) reduce el período ventana; (d) detección de infecciones "latentes", (e) diferenciación de infección en recién nacidos; (f) diferenciación de cepas. Uno de los principales inconvenientes es el de su alta sensibilidad que puede generar falsos positivos.

Es a partir de 1999 en que la Comunidad Europea y la FDA en Estados Unidos establecen los requerimientos de pruebas NAT aplicadas a todo producto obtenido a partir de pools de plasma.

Algunos de los puntos críticos para establecer esta metodología en los bancos de sangre estriba en:¹¹

- Estabilidad del RNA obtenido de las muestras.
- Presencia de inhibidores de PCR.
- Costo.
- Tamaño del pool de plasmas.
- Control interno positivo (casero o internacional).
- Sistemas de extracción empleado.
- Fase de amplificación y detección.

En el Instituto Nacional de Pediatría se realizan la cuantificación de Carga Viral para HCV y HIV aplicando dichas metodologías para el seguimiento de pacientes y como protocolo de estudio para donadores. En la primera

fase se establece un control interno que permita monitorer las fases de extracción, amplificación y detección. En la segunda fase se estudia una población de 1000 donadores estructurados en minipools. En los pacientes de los Servicios de Gastroenterología se inició la determinación de carga viral para HCV, en tanto que en el Servicio de Infectología se continúa el seguimiento de pacientes con Sida.

Referencias

1. Engavall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): quantitative assay of immunoglobulin G. Immunochemistry, 1971;8:871-875.
2. Hawkes R, Nidal E, Gordon J. A dot-immunobinding assay or monoclonal and other antibodies. Anal Biochem 1982;119:142-144.
3. Herbrink P, van Bussel FJ, Warnaar SO. The antigen spot test: a highly sensitive assay for the detection of antibodies. J. Immunol Methods 1982; 48:293-297.
4. Towbin H, Gordon J. Immunoblotting and dot-immunobinding current status and outlook. J. Immunol Methods 1984; 72:313-319.
5. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets : procedure and some applications. Proc Natl Acad Sci U S A 1979;76:204-208.
6. Gallarda JL, Dragon E. Blood Screening by Nucleic Acid Amplification Technology: Current Issues, Future Challenges. Mol Diag 2000;5(1)11-22.
7. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Koretitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donors Study. N. Engl J Med 1996;334:1685-1690.
8. Flanagan P, Barbara J. PCR Testing of plasma pools: From concept to Reality. Trans Med Rev.1999; 13:164-176.
9. Castro FJ, Suleda S, Esteban JI, Viladomiu L, Martell M, Dragon E, Esteban R, Guardia J. Evaluation of hepatitis C virus RNA RT/PCR qualitative and quantitative second generation assays. J. Virol Met 2001;91:51-58.
10. Zebala JA, Barany F. Implications for the ligase chain reaction in gastroenterology .J. Clin Gastroenterol 1993;17(2)171-174.
11. Flanagan P, Barbara J. PCR Testing of Plasma Pools: From Concept to Reality. Transf Med Rev 1999;13(3):164-176.



IV. Evaluación Económica del Tratamiento de la Hemofilia en México. Estudio Multicéntrico

Sandra Quintana-González,* Carlos Martínez-Murillo,* Raúl Ambriz-Fernández,* Herminia Benítez-Aranda,* Adolfina Berges,* Juan Collazo-Jaloma,* Amparo Esparza-Flores,* Teresa Pompa-Garza,* Catalina Taboada,* Saida Zavala-Cervantes*

Introducción

La hemofilia es un defecto hemorrágico hereditario de distribución universal caracterizado por la deficiencia funcional o cuantitativa del factor VIII (Hemofilia A) o del factor IX (Hemofilia B) de la coagulación, esto debido a un defecto en los genes que se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X, por lo que constituye una enfermedad que se transmite ligada al cromosoma X y que clínicamente se manifiesta por la presencia de hemorragias principalmente en músculos y articulaciones de intensidad variable, de acuerdo al nivel circulante del factor deficiente.¹ Por la localización de las hemorragias, hemartrosis y hematomas, los individuos presentan graves problemas de discapacidad que imposibilita al individuo a incorporarse a las actividades que demanda la forma de vida moderna de una sociedad actual.

La incidencia mundial se ha estimado en 1:10,000 habitantes hombres, y de acuerdo a la Federación Mundial de la Hemofilia (FMH) actualmente existen registrados más de 100,000 (116,000) pacientes hemofílicos en 77 países, pero se estima que deben existir más de 400,000 hemofílicos en todo el mundo.² En México no contamos con datos estadísticos confiables, pero basados en la incidencia mundial se estima que en México deben existir más de 6,000 pacientes hemofílicos y el 45% de ellos con hemofilia grave.³

Por las características de la enfermedad los pacientes requieren ser diagnosticados en forma temprana y precisa además de ubicarse en unidades médicas denominadas Clínicas o Centros de Hemofilia que cuenten con un equipo multidisciplinario con experiencia en el tratamiento de estos pacientes.³

El tratamiento actual de la hemofilia ha mejorado notablemente con la disponibilidad de concentrados purificados de factor VIII y/o IX de la coagulación, que pueden ser de origen plasmático o recombinante.⁴ La principal ventaja en el empleo de estos productos es la bioseguridad, es decir la disminución en el riesgo de contaminación viral por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la

hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis A (VHA), parvovirus B19 y priones. Otra importante ventaja es su empleo en el domicilio del paciente con autoinfusión del producto mediante un programa de tratamiento denominado tratamiento en casa.⁵ Este programa de tratamiento mejora la calidad de vida de los pacientes y evita posibles ausencias a la escuela o al trabajo.

Ekert y cols.⁶ informan que el tratamiento de niños y adolescentes con el programa de tratamiento en casa con concentrados está asociado a una actividad física casi normal con una integración adecuada a la escuela.

Si los pacientes no pueden recibir el tratamiento ideal a base del tratamiento profiláctico, el programa de tratamiento en casa que consiste en una administración rápida (oportuna) de los concentrados puede disminuir el riesgo de discapacidad permanente que está asociada a pérdida de la productividad.⁷⁻¹¹

El tratamiento oportuno en casa con empleo de concentrados purificados inactivados viralmente, sólo se realiza en pocos centros de hemofilia en nuestro país. En el caso del Centro Nacional de Hemofilia ubicado en el Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI, este programa de tratamiento se lleva a cabo desde 1994 con buenos resultados al permitir una mejora en la calidad de vida del enfermo y una optimización del recurso, otros centros se han sumado a este programa también desde hace algunos años.

Por otra parte en la mayoría de los centros que atienden a pacientes hemofílicos el tratamiento sigue dependiendo básicamente del empleo de Crioprecipitados y del Plasma Fresco Congelado (PFC), con la desventaja del riesgo de contaminación viral y el inconveniente de requerir trasladarse a los hospitales para transfundirse.¹²⁻¹⁴

Evatt y cols.¹⁵ efectuaron un estudio sobre el riesgo acumulado de infección por VIH en pacientes hemofílicos transfundidos con crioprecipitados y documentaron el riesgo de contaminación por este virus, de tal forma que los estándares de calidad en el tratamiento de la hemofilia es el empleo de concentrados purificados de factores de la coagulación.

* Comisión Nacional de Asesores en Hemofilia (CONAHEM).

La Federación Mundial de Hemofilia establece como estándar para lograr un tratamiento adecuado de la hemofilia por país, la disponibilidad de 2 UI/habitante/año, esto significa que nuestro país necesita mantener un consumo medio anual de 200 millones de UI/año para lograr un nivel adecuado en la atención del paciente hemofílico.^{2,3-16}

La justificación para mejorar la calidad en la atención de los pacientes hemofílicos se fundamenta en los estudios de farmacoeconomía en hemofilia donde se ha comparado el tratamiento oportuno en casa o en el centro de hemofilia versus el programa de profilaxis que se lleva a cabo en países desarrollados desde hace varias décadas, este tratamiento profiláctico consiste en infundir una dosis constante de concentrados de factor VIII y/o IX al paciente aun sin evidencia de hemorragia; los resultados de los estudios han demostrado una considerable ventaja a favor del tratamiento profiláctico en beneficio para el paciente al evitar el desarrollo de complicaciones articulares e infecciosas. En México no podemos comparar estas modalidades de tratamiento puesto que no se lleva a cabo el programa de tratamiento profiláctico.¹⁷⁻¹⁹

El objetivo del proyecto fue realizar un estudio costo beneficio para evaluar la eficacia entre tres programas de tratamiento aplicado a los pacientes con hemofilia en diferentes instituciones de nuestro país.

Pacientes y métodos

Se incluyeron a pacientes con el diagnóstico de hemofilia A grave (F.VIII:C < 1 UI/dL) tratados con crioprecipitados y concentrados purificados y se excluyeron a pacientes que estuvieran en tratamiento profiláctico o en algún centro de hemofilia del extranjero. La información de cada paciente incluyó: tratamientos previos, hemorragias, consumo de factor, hospitalizaciones, serología para VIH,

VHC y VHB, inhibidores y evaluación articular según la escala internacional de Petterson.²⁰

El estudio comparó a tres grupos de pacientes tratados durante el año 2000 en diferentes centros de atención a pacientes hemofílicos.

En este estudio se evaluaron a 182 pacientes con un rango de edad 1-34 años. (Cuadro I).

Diseño del Estudio. Se efectuó un estudio retrospectivo, comparativo y multicéntrico para evaluar los costos del tratamiento de la hemofilia en 8 centros de hemofilia de las ciudades de México, Monterrey y Guadalajara.²¹

Se integraron tres grupos de pacientes a evaluar, basados en el tratamiento más frecuentemente empleado:

Diseño del Estudio

Análisis estadístico. como análisis estadístico se efectuó medias, desviación estándar, odds ratio, prueba de χ^2 , ANOVA y regresión logística.

Resultados

Se estudiaron a 182 pacientes hemofílicos que se distribuyeron en tres grupos de pacientes de acuerdo a la forma administrada de tratamiento. En el cuadro II, se puede observar que el grupo de pacientes tratado con concentrados en casa tuvieron la prevalencia más baja de seroprevalencia de VIH con 6.8%, sin embargo, son pacientes previamente tratados con crioprecipitados. No obstante que no fue posible realizar una prueba de regresión logística desde cero, puesto que el grupo de pacientes tratados con concentrados tenían previamente VIH, se realizó una t de student para el grupo tratado con crioprecipitados que 23% de ellos tenían VIH, demostrando que la prevalencia de VIH fue significativamente mayor a

Cuadro I. Número de pacientes en cada grupo de estudio.

	0-6 (años)	7-12 (años)	13-18 (años)	19-24 (años)	25-34 (años)
Crioprecipitados	10	11	12	13	27
Concentrado en casa	17	23	12	10	12
Concentrado en el Centro de Hemofilia	12	11	12	0	0

Población de Hemofílicos

Crioprecipitados en el centro de hemofilia.

Concentrados en el centro de hemofilia.

Concentrados en casa (tratamiento en casa)

Cuadro II. Datos generales de los pacientes

	Crioprecipitados en el Centro de Hemofilia	Concentrados en casa	Concentrados en el Centro de Hemofilia
Número de Pacientes	73	74	35
Edad: media (DS)	19.7 (10.0)	14.0 (9.1)	9.6 (5.2)
Prevalencia de VIH *	23.3%	6.8%	8.6%
Prevalencia de VHC *	58.9%	36.5%	34.3%
Prevalencia de VHB *	5.5%	8.1%	5.7%
Prevalencia de Inhibidores*	26%	10.8%	5.7%
Factor VIII UI/ kg/paciente	597	530	817

Cuadro III. Comparación en pesos mexicanos del costo de cada uno de los grupos estudiados por grupos de edad

	0-6	7-12	13-18	19-24	24-34
Crioprecipitados en Hospital	3,376	4,969	15,109	19,426	17,365
Concentrados en casa	5,571	5,380	13,925	8,822	10,910
Concentrados en la Clínica	7,786	10,451	20,734	—	—

Cuadro IV. Comparación de recursos empleados entre el grupo de tratamiento en casa versus Tratamiento en el Centro de Hemofilia

	Tratamiento en Casa	Tratamiento en el Centro de Hemofilia	Prueba Estadística	Significación Estadística (valor de p)
Nº Visitas al Centro de Hemofilia	10.1	38.7	t=7.4	<.0001
Porcentaje de Admisiones hospitalarias.	24%	35%	$\chi^2(1)=2.43$	0.12
Número de Admisiones	0.3	0.6	t=2.6	0.005
Nº Días de hospitalización	1.9	4.7	t=2.1	0.02
Daño articular	1.3	1.7	F=5.6	0.02

Cuadro V. Ventajas del Programa de Tratamiento en casa con Concentrados Purificados Inactivados viralmente

Ventajas
* Ahorro en el consumo de factor.
* Menor costo en pesos mexicanos.
* Menor riesgo de contaminación viral.
* Disminución en el número de consultas hospitalarias.
* Mejor Calidad de vida.
* Factibilidad de implementación en la república mexicana.

cero con intervalo de confianza (IC) del 95% = 14%–34% ($t=4.684$, $p<0.0001$). En relación a VHC al efectuar la regresión logística se observó un odds ratio (OR) de 4.8 veces mayor en el grupo de crioprecipitados en comparación al grupo de concentrados con IC 95% = 1.8 to 13.1, $\chi^2(2)=76.6$, ($p<0.001$).

Al realizar la regresión logística el OR para el desarrollo de inhibidores se obtuvo 3.2 veces mayor en el grupo de pacientes tratados con crioprecipitados con IC 95% = 1.3 to 7.8, $\chi^2(2)=9.79$, ($p<0.01$).

A pesar que en la prueba de Kruskal-Wallis no existió diferencia significativa ($\chi^2=5.49$, $p=0.06$) para el consumo anual de F.VIII:C/paciente/kg entre los grupos estudiados, se observa una ligera diferencia a favor del grupo de concentrados en casa.

Al evaluar los costos del tratamiento de la hemofilia entre estos tres grupos de pacientes (Cuadro III) se demostró que el grupo tratado con crioprecipitados y el de tratamiento en casa tuvieron costos similares al hacer la proyección anual, en este costeo están considerados los costos directos e indirectos que implica transporte, pérdida de días laborales, utilización del personal, costo hospitalario, costo del producto y costos que implica el riesgo de contraer infecciones virales.

El tratamiento de los pacientes en los hospitales por cada evento hemorrágico incrementa 3 a 5 veces el costo del tratamiento en comparación al grupo de pacientes tratados en casa.

El grupo de pacientes con tratamiento en casa tuvieron un número significativamente menor ($p < 0.001$) de visitas al centro de hemofilia en comparación al grupo de pacientes tratado en el centro de hemofilia. Por otra parte, los pacientes que fueron tratados en el centro de hemofilia tuvieron un mayor número de admisiones ($i=0.64$) en comparación al grupo de pacientes tratados en casa ($i=0.30$) ($t=2.6$, $p<0.01$).

En relación a la afectación articular se efectuó la prueba de ANOVA de dos vías, y se observó que los pacientes tratados en casa tuvieron una disminución significativa en la escala de daño articular, $F=5.64$, ($p<0.05$) (Cuadro IV).

Conclusiones

El tratamiento de la hemofilia requiere de programas específicos que mejoren la calidad de vida del enfermo al menor costo posible. Uno de los principales aspectos que conlleva el tratamiento de los pacientes es el proporcionar la mayor bioseguridad mediante el empleo de concentrados purificados inactivados viralmente, esto disminuye el impacto a largo plazo del riesgo de contaminación por VIH, VHC y VHB y la carga económica que representa su tratamiento para las instituciones de salud del país. Otro aspecto importante del tratamiento es la atención oportuna de las hemorragias y esto se logra mediante la administración de los concentrados de factor ante los primeros signos y síntomas de la hemorragia.

En este estudio de economía llevado a cabo en ocho instituciones del país con objeto de comparar el tratamiento de la hemofilia en tres grupos de pacientes y evaluar el costo de cada grupo, se demostró que el grupo de pacientes tratados con concentrados en casa tuvo el menor consumo de Factor VIII/kg/paciente y por lo tanto representa el grupo con el menor costo en su tratamiento. El grupo de pacientes tratados con concentrados en el centro de hemofilia constituyó el grupo que presenta el mayor costo, esto debido a que se suman los costos del concentrados más los costos del centro de hemofilia, de tal suerte que puede ahorrarse los costos de la atención en el centro de hemofilia al proporcionar a los pacientes el concentrado purificado para su administración en casa.

Además los pacientes tratados con concentrados en casa y en el centro de hemofilia tuvieron la más baja incidencia de serología positiva para VIH, VHC y VHB.

El beneficio del programa de tratamiento en casa no sólo es en función del ahorro económico en costos directos e indirectos, sino en beneficios con mejoría en la calidad de vida, menor pérdida laboral y escolar, menor número de

hospitalizaciones, número de eventos hemorrágicos y consultas hospitalarias, con el beneficio de menor costo económico para el paciente y su familia y el beneficio en salud al disminuirse la discapacidad articular, desarrollo de inhibidores y menor riesgo de infecciones.

De tal manera que los resultados de este estudio demuestran por primera vez en México las ventajas económicas del Programa de Tratamiento en casa, por lo que constituye un programa factible de implementar en México a un costo menor que los programas tradicionalmente empleados en México como el tratamiento con crioprecipitados en el hospital y representa la mejor alternativa actual que se puede implementar en todas las instituciones de salud en México, siguiendo el modelo empleado en diferentes centros de hemofilia del mundo. (Cuadro V).

Es importante la creación de un Comité donde participe el grupo Médico responsable de este estudio y de varios proyectos de desarrollo en Hemofilia, la CONAHEM, las asociaciones de pacientes representadas por la Federación Mexicana de Hemofilia y las autoridades institucionales responsables de las políticas de salud, para mejorar la atención del paciente hemofílico en México mediante la puesta en marcha del programa de Tratamiento en Casa con concentrados purificados inactivados viralmente.

Agradecimientos.

Este estudio se llevó a cabo mediante un apoyo de los Laboratorios Aventis Behring y de la empresa Innovative Health Solutions de Boston, EUA, Particularmente agradecemos el apoyo de Valnei Canutti, Froylán Fuentes, Javier Gómez Marc R. Larochelle y Judith Bentkover.

Referencias

1. Martínez-Murillo C, Quintana GS, Ambriz FR, Kasper C. Hemofilia. D.F., México: Editorial Prado; 2000.
2. Antunes SV. Haemophilia in the developing world: the Brazilian experience. *Hemophilia* 2002; 8:199-204.
3. Martínez-Murillo C, Quintana González S, Ambriz FR. Hemofilia A y B. En Martínez-Murillo C, Ambriz FR, Quintana González S. Tópicos Selectos de Medicina Transfusional. D.F., México: Editorial Prado; 2002.p.:201-216.
4. Kasper CK. Concentrate safety and efficacy. *Haemophilia* (2002);8:161-165.
5. Quintana González S, Martínez-Murillo C, Osornio Mejía A, Ambriz FR. Programa de tratamiento en casa. En Martínez-Murillo C, Ambriz FR, Quintana González S. Tópicos Selectos de Medicina Transfusional. D.F., México: Editorial Prado; 2002.p.:239-247.
6. Eker H, Moorehead M, Williamson G. Home treatment of haemophilia. A follow-up study. *Med J Aust* 1981;2(1):21-23.
7. Szucs T, Öffner A, Schramm W. Socioeconomic impact of haemophilia care: results of a pilot study. *Haemophilia* 1996;2:211-217.
8. Guenthner EE, Hilgartner MW, Miller CH, Vienne G. Hemophilic arthropathy: effect of home care on treatment patterns and joint disease. *J Pediatr* 1980;97(3):378-382.

9. **Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Croughs T et al.** Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. The French Study. *Haemophilia* 2000;6(1):23-32.
10. **Ross-Degnan D, Soumerai SB, Avorn J, Bohn RL, Bright R, Aledort LM.** Hemophilia home treatment. Economic analysis and implications for health policy. *Int J Technol Assess Health Care* 1995;11(2):327-344.
11. **Astermark J.** Approaches to funding: Swedish cost-effectiveness study. *Haemophilia* 1998;4(Suppl 1):10-12.
12. **P. Isarangkura P.** Haemophilia care in the developing world: benchmarking for excellence. *Haemophilia* (2002);8:205-210.
13. **Mannucci MP, Tuddenham GD.** The Hemophilias: progress and problems. *Sem Hematol* 1999;4:104-117.
14. **Aledort LM.** Unsolved problems in haemophilia. *Haemophilia* 1998;4:341-345.
15. **Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz Sáez A, de Bosch N.** Hemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5:295-300.
16. Berntorp E. Progress in haemophilic care: ethical issues. *Haemophilia* (2002);8:435-438.
17. **Szucs T, Öffner A, Schramm W.** Socioeconomic impact of haemophilia care: results of a pilot study. *Haemophilia* 1996;2:211-217.
18. **Ross-Degnan D, Soumerai SB, Avorn J, Bohn RL, Bright R, Aledort LM.** Hemophilia home treatment. Economic analysis and implications for health policy. *Int J Technol Assess Health Care* 1995;11(2):327-344.
19. **Astermark J.** Approaches to funding: Swedish cost-effectiveness study. *Haemophilia* 1998;4(Suppl 1):10-12.
20. Pettersson H. Radiographic Scores and Implication. *Seminar in Hematology* 1993;30(2):7-9.
21. **Drummond MF, Richardson S, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D.** For the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' Guides to the Medical Literature. XIII How to use an article on economic analysis of clinical practice. *JAMA* 1997;19:1552-1557.

V. Retos en hematología

David Gómez-Almaguer*

En la hematología moderna existen retos y controversias constantemente. Una gran ventaja de la hematología es la capacidad del médico para extraer el tejido hematopoyético de los enfermos e individuos sanos con fines terapéuticos o experimentales. En la actualidad es posible extraer células hematopoyéticas para su conservación a largo plazo, para realizar un trasplante autólogo o alogénico; además, es posible seleccionar células mononucleares para obtener una acción específica sin tener complicaciones provocadas por otra célula, de ahí que es posible por ejemplo, transfundir sólo células CD34 sin linfocitos o por el contrario transfundir predominantemente linfocitos para aprovechar su capacidad inmune. También es posible obtener células y modificarlas fuera del cuerpo humano utilizando diferentes mecanismos y agentes químicos o biológicos e incluso físicos como radiación, etc.^{1,2}

Por otra parte, el efecto del injerto contra la leucemia y cómo se puede separar, si esto es posible, el efecto negativo que puede tener la enfermedad del injerto contra el huésped. Sabemos que los linfocitos de un donador pueden modificar el curso de una enfermedad neoplásica que ha regresado después de un trasplante. Simplemente si disminuimos la inmunosupresión que utilizamos para frenar a los linfocitos del donador y agregamos un poco más de linfocitos podemos obtener efectos anti-tumorales que pueden ser en ocasiones sorprendentes y con míni-

mos efectos colaterales. Es decir la ventaja del injerto contra la leucemia no necesariamente significa que el enfermo tiene que sufrir complicaciones graves por la contraparte del injerto contra el huésped. Los retos son encontrar la manera de conseguir este efecto con el menor daño posible y por otra parte conocer el porqué algunas leucemias responden mejor que otras a la acción de los linfocitos. Es evidente que en este campo tenemos mucho todavía que aprender y experimentar.^{3,4}

Con respecto a los linfomas cutáneos primarios, esta enfermedad heterogénea casi siempre se relaciona con los linfocitos T, ya que los linfomas de este tipo celular comprenden aproximadamente el 80%, siendo los más frecuentes las micosis fungoides y el síndrome de Sézary.

La enfermedad es heterogénea y compleja y el inicio es generalmente indolente y su frecuencia es relativamente baja (0.4/100 000 habitantes en los EEUU). El tratamiento hasta hace algún tiempo había permanecido relativamente estático, sin embargo, en los últimos años han aparecido numerosas opciones, un tanto complejas, que van desde tratamientos tópicos con corticoesteroides o mostaza nitrogenada, pasando por el bexarotene el cual es un retinóide novedoso, fototerapia, radiación con "lluvia de electrones", quimioterapia combinada, anticuerpos monoclonales e interferón. Como se puede observar la controversia salta a la vista. La hematología sigue teniendo retos muy interesantes.^{5,6}

* Servicio de Hematología. Hospital Universitario UANL. Monterrey NL

Referencias

1. **Appelbaum FR.** Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature*. 2201;411:385-389.
2. **Tiberghein P.** Use of suicide gene-expressing donor T-cells to control alloreactivity after haematopoietic stem cell transplantation. *J Intern Med*. 2001;249:369-377.
3. **Sullivan KM, Storb R, Buckner CD, et al.** Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *N Engl J Med*. 1989;320:828,834.
4. **Collins RH Jr, Shpilberg O, Drobyski WR, et al.** Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1997;15:433-444.
5. **Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT.** Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1999;135(1):26-32.
6. **van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst Vader PC, et al.** Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000;136(4):504-510).

