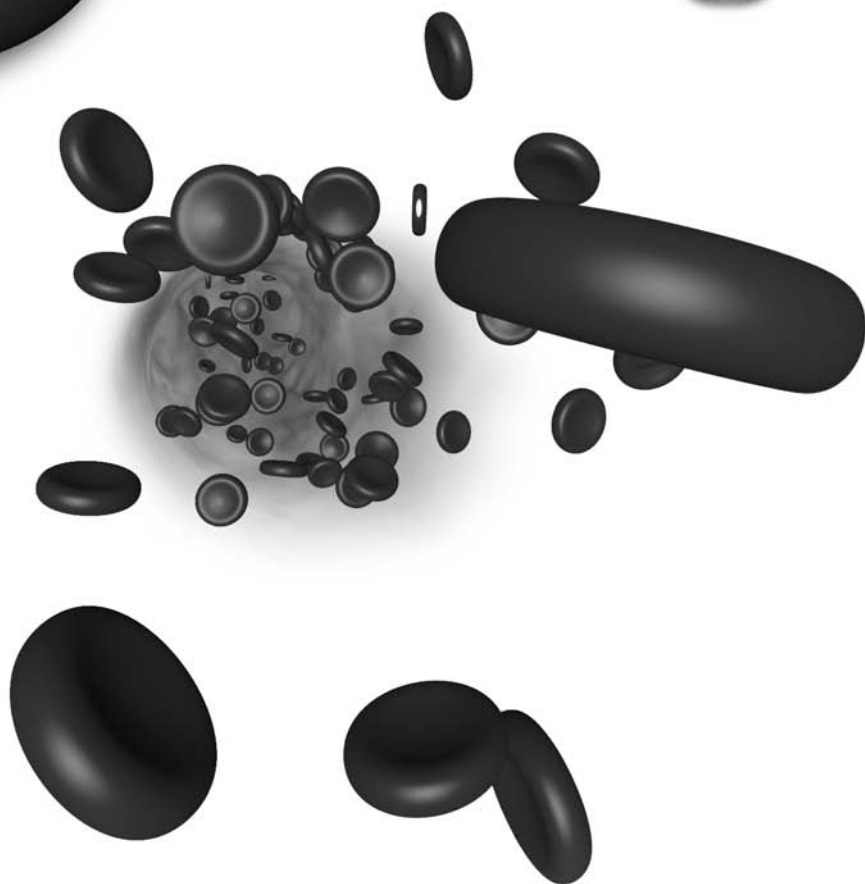


A 3D illustration of a blood vessel with red blood cells. The vessel is shown in a cross-section, with a central lumen containing a cluster of red blood cells. The vessel wall is textured and brownish. The background is a gradient of light to dark brown. The title 'PREGRADO de Hematología' is written in white, bold, sans-serif font with a drop shadow, positioned at the top left of the image. The word 'PREGRADO' is smaller and positioned above 'de', which is also smaller and positioned above 'Hematología'.

PREGRADO de Hematología

José María Moraleda Jiménez

PREGRADO de Hematología



José María Moraleda Jiménez

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Catedrático de Hematología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

Título original: Pregrado de Hematología

© 2011, Luzán 5, S. A. Todos los derechos reservados.

ISBN: 978-84-7989-665-2

Depósito legal:

Realización: LUZÁN 5 S. A.

Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14

28027 Madrid

e-mail: luzan@luzan5.es

<http://www.luzan5.es>



Esta publicación ha sido financiada por el laboratorio Amgen. Las conclusiones, las interpretaciones y las opiniones expresadas en ella corresponden exclusivamente a sus autores. El laboratorio y la editorial declinan cualquier responsabilidad sobre el contenido de la misma.

Los titulares del copyright se oponen expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, la modificación, el registro, la copia, la explotación, la distribución, la comunicación pública, la transformación, la transmisión, el envío, la reutilización, la publicación, el tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

Beatriz Aguado Bueno

Médico adjunto.
Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Adrián Alegre Amor

Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid
Profesor asociado de Hematología
Universidad Autónoma de Madrid

Alberto Álvarez-Larrán

Médico adjunto.
Servicio de Hematología Clínica
Hospital del Mar. Barcelona

Iván Álvarez Twose

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Virgen del Valle. Toledo

Eva Arranz Muñoz

Biólogo adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Reyes Arranz Sáez

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Ana Batlle López

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander

Javier Batlle Fonrodona

Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.
La Coruña
Profesor asociado de Hematología
Universidad de Santiago de Compostela

Carles Besses Raebel

Jefe del Servicio de Hematología Clínica
Hospital del Mar. Barcelona

Miguel Blanquer Blanquer

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Valentín Cabañas-Perianes

Médico residente.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

María Teresa Cedena Romero

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Mercedes Corral Alonso

Jefe de Sección.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Salamanca
Profesor Asociado de Hematología
Universidad de Salamanca

Luis Escribano Mora

Director del Centro Estudios de Mastocitosis.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Virgen del Valle. Toledo

Evaristo Feliú Frasnado

Director científico del Institut Catalá d'Oncologia.
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona
Catedrático de Hematología
Universidad Autónoma de Barcelona

Ángela Figuera Álvarez

Jefe de Sección.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid
Profesor titular de Hematología
Universidad Autónoma de Madrid

Consuelo Funes Vera

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia

Índice de autores

José Luis Fuster Soler

Médico adjunto.
Unidad de Oncohematología pediátrica
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Faustino García Candel

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Ana María García Hernández

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Carmen García de Insausti

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Florinda Gilsanz Rodríguez

Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
Catedrático de Hematología
Universidad Complutense de Madrid

Joaquín Gómez Espuch

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Fernando Hernández Navarro †

Jefe del Servicio de Hematología.
Hospital Universitario La Paz. Madrid
Catedrático de Hematología
Universidad Autónoma de Madrid.

Jesús María Hernández Rivas

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Francisca Iniesta Martínez

Bióloga adjunta.
Unidad de Trasplante y Terapia Celular.
Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia
Fundación para la Formación e Investigación
Sanitarias de la Región de Murcia

Ramón Lecumberri Villamediana

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona
Profesor contratado Doctor de Hematología
Universidad de Navarra

Lucía López Corral

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

María Fernanda López Fernández

Responsable de la Unidad de Hemostasia y
Trombosis.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.
La Coruña

María Luisa Lozano Almela

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Morales Meseguer.
Murcia
Profesor titular de Hematología
Universidad de Murcia

María Juliana Majado Martínez

Jefe de Sección.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia

Jorge Monserrat Coll

Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia

José María Moraleda Jiménez

Coordinador de Trasplante Hematopoyético
y Terapia Celular.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Catedrático de Hematología
Universidad de Murcia

Javier Moraleda Deleito

Médico residente.
Servicio de Otorrinolaringología
Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena

José Antonio Páramo Fernández
Codirector.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona
Catedrático de Hematología
Universidad de Navarra

Eduardo Rocha Hernando
Profesor ordinario de Hematología.
Universidad de Navarra. Pamplona

Vanesa Roldán Schilling
Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital General Universitario Morales Meseguer.
Murcia
Profesor titular de Hematología
Universidad de Murcia

Pedro Rosique Cortina
Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia

Antonio Rubio Tejero
Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia

Eduardo Salido Fierrez
Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia

Andrés Sánchez-Salinas
Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia

José Francisco Tomás Martínez
MD Anderson Cancer Center. Madrid
Adjunct professor
University of Texas

Juan Carlos Vallejo Llamas
Jefe de Sección.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Central de Asturias.
Oviedo

Lourdes Vázquez López
Médico adjunto.
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Salamanca

Vicente Vicente García
Jefe del Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital General Universitario Morales Meseguer.
Murcia
Catedrático de Hematología
Universidad de Murcia

Ana Villegas Martínez
Catedrático de Hematología.
Universidad Complutense de Madrid

PRÓLOGO 14

CAPÍTULO 1

Hematopoyesis. Hematíes: estructura y función 15

*María Juliana Majado Martínez,
Carmen García de Insausti,
José María Moraleda Jiménez*

CAPÍTULO 2

Anemia: concepto. Clínica. Clasificación 35

*Andrés Sánchez-Salinas,
Ana María García Hernández,
José María Moraleda Jiménez*

CAPÍTULO 3

Anemia por deficiencia de hierro y otras anemias microcíticas 53

*Luis Escribano Mora,
Iván Álvarez Twose,
José María Moraleda Jiménez*

CAPÍTULO 4

Anemia megaloblástica 75

*Miguel Blanquer Blanquer,
Joaquín Gómez Espuch,
José María Moraleda Jiménez*

CAPÍTULO 5

Anemias hemolíticas corpusculares o intrínsecas 93

*María Teresa Cedena Romero,
Florinda Gilsanz Rodríguez*

CAPÍTULO 6

Hemoglobinopatías. Talasemias 111

*Ana Villegas Martínez,
Mercedes Corral Alonso,
José María Moraleda Jiménez*

CAPÍTULO 7

Anemias hemolíticas extracorpúsculares o extrínsecas 135

*Eduardo Salido Fiérrez,
Consuelo Funes Vera,
José María Moraleda Jiménez*

CAPÍTULO 8

Grupos sanguíneos. Anemias hemolíticas
por aloanticuerpos. Enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido 153

*Mercedes Corral Alonso,
Lucía López Corral*

CAPÍTULO 9

Insuficiencias medulares. Aplasia medular 167

Juan Carlos Vallejo Llamas

CAPÍTULO 10

Leucocitos. Patología de los granulocitos. Agranulocitosis 181

*Jose Luis Fuster Soler,
Javier Moraleda Deleito*

CAPÍTULO 11

Leucemias. Concepto y clasificación. Leucemias agudas 199

*Ángela Figuera Álvarez,
Eva Arranz Muñoz*

CAPÍTULO 12

Síndromes mieloproliferativos crónicos. Leucemia mieloide crónica 237

José María Moraleda Jiménez

Fernando Hernández Navarro †

CAPÍTULO 13

Policitemia vera 257

José María Moraleda Jiménez,

Pedro Rosique Cortina

CAPÍTULO 14

Mielofibrosis primaria. Trombocitemia esencial 267

Alberto Álvarez-Larrán,

Carles Besses Raebel

CAPÍTULO 15

Síndromes mielodisplásicos 281

Eduardo Salido Fierrez,

Valentín Cabañas-Perianes

CAPÍTULO 16

Síndromes linfoproliferativos. Leucemia linfática crónica 305

José María Moraleda Jiménez,

José Francisco Tomás Martínez

CAPÍTULO 17

Linfoma de Hodgkin 331

José María Moraleda Jiménez,

Antonio Rubio Tejero

CAPÍTULO 18

Linfoma no Hodgkin353
Reyes Arranz Muñoz

CAPÍTULO 19

Discrasias de células plasmáticas. Gammapatías monoclonales.
Mieloma múltiple 389
Jorge Monserrat Coll,
José María Moraleda Jiménez

CAPÍTULO 20

Macroglobulinemia de Waldenström y otras gammapatías
monoclonales. Amiloidosis 411
Adrián Alegre Amor,
Beatriz Aguado Bueno

CAPÍTULO 21

Patología del sistema mononuclear fagocítico 423
José Francisco Tomás Martínez,
José María Moraleda Jiménez

CAPÍTULO 22

El bazo. Esplenomegalias. Hiperesplenismo 443
Evaristo Feliú Frasnado,
José María Moraleda Jiménez

CAPÍTULO 23

Tratamiento con quimioterapia. Terapéutica de soporte 455
Lourdes Vázquez López,
José María Moraleda Jiménez

CAPÍTULO 24

Trasplante de progenitores hematopoyéticos 481

*José María Moraleda Jiménez,
Francisca Iniesta Martínez,
Andrés Sánchez-Salinas*

CAPÍTULO 25

Fisiología de la hemostasia 517

María Luisa Lozano Almela

CAPÍTULO 26

Diagnóstico de los trastornos de la hemostasia 537

*José Antonio Páramo Fernández,
José María Moraleda Jiménez*

CAPÍTULO 27

Trastornos de la hemostasia primaria 549

*María Fernanda López Fernández,
Ana Batlle López*

CAPÍTULO 28

Enfermedades congénitas de la coagulación 575

*Faustino García Candel,
Javier Batlle Fonrodona*

CAPÍTULO 29

Trastornos adquiridos de la coagulación 587

*Vanessa Roldán Schilling,
Vicente Vicente García*

CAPÍTULO 30

Enfermedad tromboembólica 597

*Ramón Lecumberri Villamediana,
Eduardo Rocha Hernando*

CAPÍTULO 31

Tratamiento transfusional 619

*Mercedes Corral Alonso,
Lucía López Corral*

CAPÍTULO 32

Citogenética en Hematología 637

Jesús María Hernández Rivas

BIBLIOGRAFÍA 651

ÍNDICE DE MATERIAS 661

ABREVIATURAS 669

COLECCIÓN ICONOGRÁFICA A COLOR 675

DEDICATORIA

*A Kote, Javier e Iñigo, por su cariño,
por su infinita paciencia y por haberme permitido robarles
el tiempo que les pertenece.*

PRÓLOGO

En esta nueva edición del libro Pregrado de Hematología se han revisado y puesto al día los contenidos de todos los capítulos, y se han incorporado los importantes avances científicos que se han producido en los últimos años en el conocimiento de las enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos.

Los logros de las ciencias básicas tienen un particular impacto en nuestra especialidad, y nos ha parecido apropiado resaltarlos con objeto de mantener su vínculo con la clínica. Es una relación que consideramos de la máxima trascendencia para una formación integral en la Medicina moderna. Por ello, se han mantenido y actualizado los apartados etiopatogénicos y las explicaciones fisiopatológicas, que permiten entender de manera lógica la enfermedad y facilitan su aprendizaje. Paralelamente, se incorporan nuevos diagramas diagnósticos y pronósticos basados en el uso combinado de la citometría de flujo, la genética molecular, las nuevas técnicas de imagen y los hallazgos clínicos. Los fármacos dirigidos a dianas moleculares se incluyen entre las estrategias terapéuticas de enorme interés de presente y futuro.

Aunque el objetivo de esta obra es proporcionar los conocimientos elementales de la Hematología y facilitar su práctica clínica, todos los capítulos se han modificado en un intento de ampliar su utilidad para la preparación del médico interno residente (MIR), para la formación de posgrado y para la docencia. Con este fin, se ha puesto un especial interés en la estructura uniforme de los temas, en el resumen de conocimientos en tablas y algoritmos, y en la orientación terapéutica según las recomendaciones más recientes de las sociedades científicas. Habida cuenta de que algunos tratamientos son de reciente introducción y ante la posibilidad de cambios o errores tipográficos, se recomienda que el lector haga las comprobaciones oportunas en caso de duda.

La incorporación de nuevos autores, hematólogos de reconocido prestigio y experiencia, supone un notable enriquecimiento de los contenidos de la obra, y quiero agradecerles su disponibilidad y generosidad. Tengo una deuda de particular gratitud con la profesora Ángela Figuera y con la doctora Francisca Iniesta, por su continuo apoyo para la realización de esta edición. De igual modo, me parece obligado resaltar el esfuerzo de la editorial Luzán 5 para introducir las mejoras técnicas de esta publicación, y la excelente labor tipográfica de Mariló Moraleda. Asimismo, quiero expresar mi agradecimiento a todos los miembros del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, por sus sugerencias y su apoyo personal y científico.

No puedo dejar de rendir homenaje a mi maestro, el profesor Antonio López Borrasca, y a mi gran amigo el profesor Fernando Hernández Navarro, recientemente fallecidos. Ambos dedicaron su vida a la docencia, a la investigación y a la práctica clínica de la Hematología, y estas páginas están impregnadas de sus enseñanzas.

Finalmente, deseo mostrar mi agradecimiento a los alumnos, por su curiosidad y sus preguntas, que han sido un continuo estímulo para el desarrollo de esta edición, y a nuestros pacientes, que deben ser el primer y último objetivo de cualquier aprendizaje en Medicina.

Profesor Dr. José María Moraleda Jiménez

HEMATOPOYESIS. HEMATÍES: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

***Por la Dra. M.^a J. Majado,
Dra. C. García de Insausti,
Dr. J. M.^a Moraleda**

Introducción. Células madre o células stem. Diferenciación de las células hemáticas. Factores estimuladores del crecimiento de colonias. Factores inhibidores. Eritropoyesis. Hematíe: estructura y función.

INTRODUCCIÓN

La hematopoyesis es el proceso biológico que da lugar a la formación de las células sanguíneas: hematíes, leucocitos y plaquetas. Estas células tienen una vida media relativamente corta, por lo que, para mantener sus niveles estables a lo largo de toda la vida, es necesario una renovación permanente y ajustada a la demanda de las necesidades periféricas. La vida media de los hematíes es de unos 120 días, la de las plaquetas, de 8 a 10 días, y la de los leucocitos varía según su tipo. Así, los granulocitos, tras unas 8 o 10 h en el torrente circulatorio, migran a los tejidos donde sobreviven durante 1 o 2 días, mientras que los linfocitos viven durante varios años. La producción diaria de hematíes y plaquetas se aproxima a las 2.500 millones por kilo de peso, y la de leucocitos, a 1.000 millones/kg.

La hematopoyesis en el ser humano tiene diferentes localizaciones ana-

tómicas a lo largo del desarrollo embrionario. Como puede verse en la figura 1, la producción de células sanguíneas comienza en el saco vitelino durante las primeras semanas de gestación, con agregados de células madre formando islotes sanguíneos. Se piensa que estos agregados primigenios son también precursores de las células endoteliales. Entre el segundo y el séptimo mes, el hígado y en menor grado el bazo, los ganglios linfáticos y el timo son los lugares más importantes de producción; a partir del séptimo mes, la médula ósea (MO) se convierte en el órgano hematopoyético principal hasta el nacimiento; desde entonces es el único foco de hematopoyesis en condiciones normales. Esto indica que las células madre son capaces de emigrar.

En el recién nacido, el tejido hematopoyético activo (MO roja) rellena las cavidades de todos los huesos. Entre los 5 y los 20 años, los huesos largos van perdiendo lentamente su capaci-

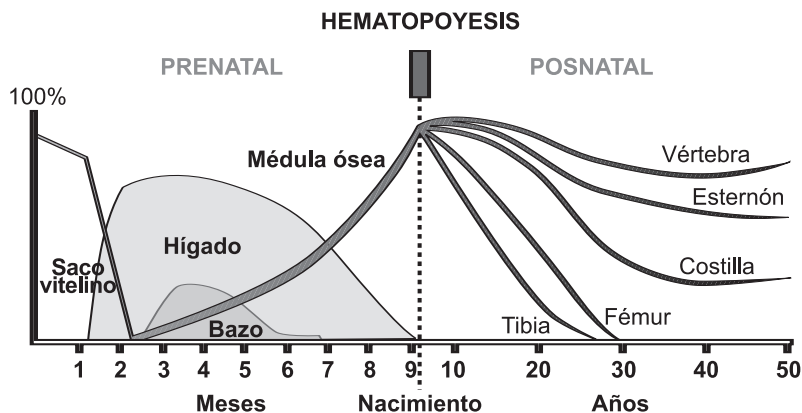


Fig. 1. Localización de la hematopoyesis en el ser humano.

dad de producir células hemáticas y, a partir de los 20 años, el tejido hematopoyético se reduce a las vértebras, al esternón, a las costillas y a la pelvis. El hígado y el bazo mantienen una capacidad residual para la producción de células sanguíneas y, sólo en circunstancias patológicas, reasumirán sus funciones hematopoyéticas ocasionando la denominada "hematopoyesis extramedular".

La MO proporciona un microambiente óptimo para el anidamiento, la proliferación y la diferenciación de las células madre hematopoyéticas. El microambiente hematopoyético está constituido por un conjunto de células (endoteliales, reticulares adventiciales, macrófagos, linfocitos, adipocitos, osteoblastos), factores solubles y otras proteínas de la matriz extracelular (fibronectina, colágeno, laminina, etc.), esenciales para el desarrollo normal de las células madre. La comunicación intercelular y con la matriz extracelular se realiza mediante moléculas adhesivas y sus ligandos, así como por factores solubles.

El tejido hematopoyético, por medio de receptores de anclaje o moléculas de adhesión, (VLA-4, VCAM-1, ICAM-1, ICAM-3, PECAM-1, ICAM-1, etc.) se sitúa en nichos específicos formados por las células del estroma, entre los sinusoides medulares (fig. 2). En un momento crítico de la secuencia madurativa, se produce el paso de las células hematopoyéticas diferenciadas desde los cordones medulares a la sangre periférica a través de la pared sinusoidal, que está constituida por el endotelio, la membrana basal y la capa adventicia. Las células sanguíneas a su paso de salida deben producir aperturas en las endoteliales, lo que supone una barrera selectiva de primer orden; además, la capa adventicia modula la intensidad del paso de las células medulares a la circulación. En determinados procesos patológicos (infiltración neoplásica, fibrosis) se altera la estructura de la pared sinusoidal, lo que facilita el paso de células inmaduras a la sangre periférica (SP).

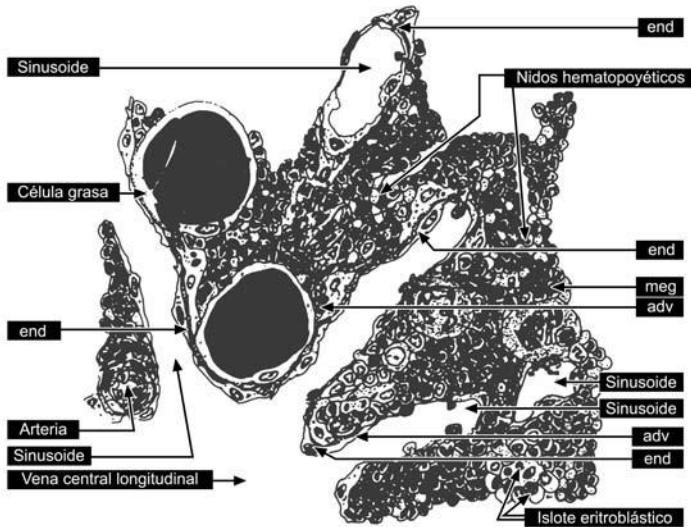
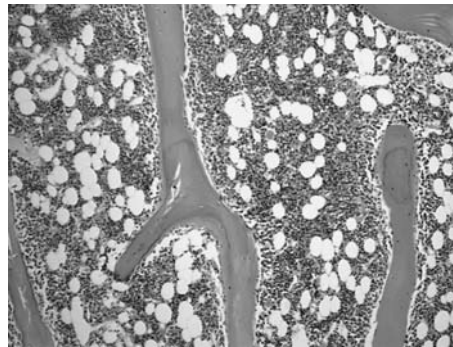


Fig. 2. Estructura de la médula ósea normal (end: células endoteliales; adv: célula adventicial; meg: megacariocito). A la derecha se observa una imagen real.



CÉLULAS MADRE O CÉLULAS 'STEM'

En la actualidad, se distinguen tres grupos de células madre o células *stem*:

- La célula madre totipotencial, que es capaz de producir cualquier célula del cuerpo, incluyendo los tejidos extraembrionarios.
- La célula madre pluripotencial, que tiene la capacidad de producir células de cualquiera de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo). Puede dar origen a cualquier célula fetal o adulta, pero no tiene el potencial para producir tejido extraembrionario, tal como la placenta.
- La célula madre multipotencial tiene la capacidad de producir

células específicas de una misma capa germinal (células sanguíneas, nerviosas, etc.). Se encuentran en los tejidos corporales y son las encargadas de reemplazar las células destruidas en los mismos. Todas las células sanguíneas provienen de una única célula madre multipotencial, cuya característica principal, además de ser capaz de diferenciarse de todas las células sanguíneas, es su capacidad de autorrenovación. Representan una

pequeña proporción de la población total de células y mantienen la hematopoyesis durante toda la vida.

Desde el punto de vista morfológico, la célula madre o *stem* hematopoyética es pequeña, mononucleada e irreconocible por microscopía convencional, por lo que su estudio precisa técnicas de cultivo *in vitro*, selección celular, estudios inmunológicos y ultraestructurales. Su cantidad se cifra en 1-5 por cada 10.000 elementos medulares nucleados y, aunque en mucho menor número, también están presentes en la SP, donde aumentan significativamente tras la aplicación de quimioterapia o el empleo de factores de crecimiento hematopoyéticos recombinantes.

La utilización de anticuerpos monoclonales que reconocen moléculas de superficie expresadas selectivamente en las células hematopoyéticas ha permitido separar las células *stem* de otras

medulares. El empleo de estos anticuerpos ha evidenciado que las *stem* hematopoyéticas son positivas para CD34, c-kit y Thy-1, y son negativas para HLA-DR, CD15 y CD77. Las células progenitoras CD34+ son las que se utilizan para el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS HEMÁTICAS

La hematopoyesis se desarrolla de una manera dinámica a lo largo de varios escalones de diferenciación, bajo el influjo del microambiente medular (fig. 3). Según el modelo de hematopoyesis actualmente admitido, podemos distinguir:

- Células progenitoras UFC-LM: con capacidad de autorrenovación y diferenciación hacia la línea celular linfóide y mieloide. Son las verda-

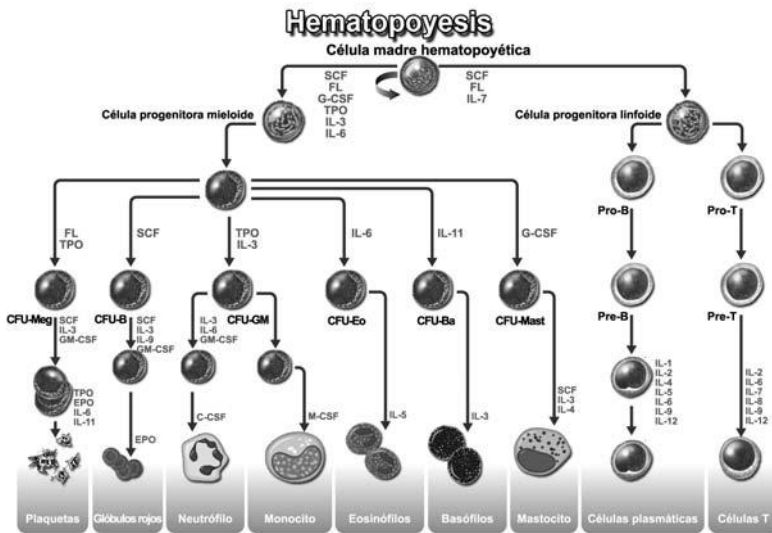


Fig. 3. Esquema de la hematopoyesis y lugares de actuación de los factores crecimiento más importantes.

deras células madre o *stem*, y tienen capacidad de autorrenovación indefinida.

- Células progenitoras con capacidad de diferenciación polivalente, pero sólo dentro de la línea mieloide (UFC-GEMM) o linfoide (UFC-L). Estas células tienen capacidad de autorrenovación muy limitada.
- Células progenitoras comprometidas en su diferenciación a cada una de las líneas celulares específicas, eritroide (BFU-E), granulomonocítica (UFC-GM) o megacariocítica (UFC-Meg).
- Células precursoras: que corresponden a las células morfológicamente reconocibles con microscopio (mieloblastos, promonocitos, eritroblastos, megacariocitos, etc.).
- Células maduras: las cuales no tienen capacidad de división y son funcionalmente activas (leucocitos, hematíes y plaquetas).

La actividad proliferativa de las células madre es baja (la mayoría se encuentra en fase G0), aumenta en los escalones subsiguientes, que sirven de

amplificación celular, y persiste en los precursores morfológicamente reconocibles más jóvenes, pero cesa en los que son más maduros. Paralelamente, se va produciendo una secuencia de cambios morfológicos, que reflejan el estado madurativo de las células. Inicialmente son muy inmaduras (poseen mucho núcleo y nucléolos con escaso citoplasma) y, a medida que avanza la maduración, disminuye el núcleo, desaparece el nucléolo y aumenta el citoplasma.

El proceso de diferenciación a una u otra línea parece ser aleatorio (estocástico), pero las condiciones locales del nicho, las concentraciones de factores de crecimiento hematopoyético y las señales directas emitidas por las células del microambiente inclinan la diferenciación a una línea determinada.

Las células madre son capaces de producir células hematopoyéticas en cultivos a largo plazo (LTCIC). Esta capacidad, unida a la posibilidad de reconocerlas y seleccionarlas inmunofenotípicamente por la presencia en su membrana del antígeno CD34, es lo que se aprovecha para su recolección y empleo en los trasplantes de células madre periféricas.

Tabla I. Factores de crecimiento hematopoyético y citocinas

- **Estímulo de estadios iniciales de la hematopoyesis**
Stem cell factor (C-kit)
 Interleucinas (IL) -3, IL-6, IL-11, IL-12
 GM-CSF (progenitores mieloides)
 IL-7 (progenitores linfoides)
- **Estímulo de estadios más avanzados**
 Basófilos y mastocitos: IL-4
 Eosinófilos: IL-5
 Neutrófilos: G-CSF
 Monocitos: M-CSF
 Precursores eritroides: eritropoyetina
 Megacariocitos: trombopoyetina

FACTORES ESTIMULADORES DEL CRECIMIENTO DE COLONIAS

El microambiente medular no sólo ofrece un lecho medular a la hematopoyesis, sino que aporta factores estimulantes e inhibidores a través de una acción local directa de naturaleza paracrina.

Las técnicas de cultivo *in vitro* han demostrado la existencia de factores solubles necesarios para la supervivencia, proliferación y maduración de las colonias. Son los denominados "factores estimuladores del crecimiento de colonias" (CSF, del inglés *colony stimulating factor*) o "factores de crecimiento hematopoyético". Dichos factores son sintetizados por los macrófagos, linfocitos T estimulados (linfocinas), células endoteliales y fibroblastos; aunque también se producen en lugares distantes y son transportados a la MO, como la eritropoyetina (EPO) que se produce en las células intersticiales del riñón. Los CSF son glicoproteínas, codificadas por genes que se han clonado y, actualmente, se producen a escala comercial (tabla I). Aunque cada factor actúa sobre los receptores de una célula concreta, en general se necesitan varios de ellos actuando de forma coordinada para inducir la diferenciación hacia una línea determinada (fig. 3).

A los factores que actúan sobre células más primitivas o inducen diferenciación en cualquier dirección se les clasifica como clase I. Entre ellos cabe destacar el *stem cell factor* o c-kit, la interleucina (IL) 3, el granulocito/monocito (GM-CSF) y la IL-6.

Los factores de clase II actúan sobre progenitores más maduros y son específicos para cada línea celu-

lar: granulocito (G-CSF), macrófago (M-CSF), EPO y trombopoyetina (TPO).

Estos factores no sólo son necesarios para la proliferación y diferenciación de las células progenitoras, sino que también mejoran la función de las maduras.

Es interesante resaltar que los genes para los factores GM-CSF y M-CSF, así como el oncogén *c-fms* (que codifica el receptor celular para el factor M-CSF) están localizados en la región q2-q3 del cromosoma 5. Las anomalías en esta región predisponen a padecer síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloblásticas. El gen de la EPO está localizado en el cromosoma 7, región q11-q12, que es una zona asociada con las anomalías cromosómicas presentes en las leucemias secundarias. Estos datos parecen establecer una relación entre estos factores y los procesos hematológicos neoplásicos que se estudiarán en capítulos posteriores.

FACTORES INHIBIDORES

Las células hematopoyéticas también son moduladas por sustancias inhibitoras como las isoferritinas ácidas y las chalonas procedentes de los granulocitos maduros, u otras como los interferones o el factor de necrosis tumoral (TNF). Algunas de estas sustancias tienen acciones opuestas, dependiendo de la serie celular sobre la que actúen; por ejemplo, la prostaglandina E, *in vitro*, inhibe el crecimiento de las UFC-GM, mientras que estimula el de la BFU-E; del mismo modo, la MIP-1 alfa (del inglés *macrophage inflammatory protein-1 alfa*) inhibe la formación de colonias multipotentes y estimula la de los precursores más comprometidos.

Tabla II. Circunstancias que influyen en la producción de células sanguíneas

Neutrófilos	Eosinófilos	Basófilos	Monocitos	Linfocitos	Hematíes	Plaquetas
Aumento						
Infecciones e inflamaciones Fármacos (esteroides, histamina, adrenalina) Trauma físico Estrés emocional Tumores Idiopáticas	Enf. alérgicas Enf. autoinmunes Endocrinopatías Parasitosis Picaduras Hemopatías Neoplasias mucosecretoras Congénitas Idiopáticas	SMP (LMC, PV) Mixedema Hipersensibilidad retardada (IV)	Infecciones (TBC) Leishmania, brucela, paludismo) Hemopatías: (LMA, LMMC, Hodgkin) Colagenosis	Reactivas: víricas, bacterianas, toxoplasma, hipersensibilidad a fármacos No reactivas: LLA; LLC, linfoma	Hipoxia Tumores renales, hepáticos, hemangiomas cerebelosos Estrés Andrógenos Policitemia vera Familiar	Tumores Hemorragias Infecciones Inflamaciones Ferropenia Esplenectomía Trauma
Disminución						
Infecciones Inmunoalergias: agranulocitosis de Schulz Hiperesplenismo Idiopáticas	Fiebre tifoidea Brucelosis	Hipersensibilidad de tipo I Hipertiroidismo Cushing Heparina	Esteroides Endotoxinas bacterianas	Inmunodeficiencias Irradiaciones Citostáticos	Anemias	Causa central Hiperesplenismo Infecciones Fármacos Inmunológicas (CID, PTT, SHU)
SMP: síndromes mieloproliferativos; LMC: leucemia mieloide crónica; PV: policitemia vera; TBC: tuberculosis; LMA: leucemia mieloide aguda; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica; CID: coagulación intravascular diseminada; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico.						

Como puede verse en la tabla II, existen diferentes circunstancias que influyen en la producción de las células sanguíneas. La regulación de las células progenitoras medulares, para que mantengan un nivel adecuado de elementos formes maduros en la SP, es un proceso complejo en el que intervienen tanto las señales del microambiente medular (a través de contactos intercelulares), como señales de retroalimentación generadas en los tejidos periféricos basados en sus necesidades.

ERITROPOYESIS

El proceso de formación de los hematíes (eritropoyesis) tiene por objeto mantener un número relativamente constante de eritrocitos circulantes que aseguren las necesidades de oxígeno

de los tejidos. Ello requiere unos mecanismos de regulación que equilibren la tasa de producción con la destrucción fisiológica y la aumenten en condiciones patológicas (fig. 4).

La primera célula progenitora comprometida hacia la línea eritroide es la BFU-E (del inglés *burst forming unit-erythroid*), definida así por su capacidad de formar una gran colonia con cientos de células rojas en medio de cultivo. A partir de ella surge la UFC-E (del inglés *colony forming unit-erythroid*), un progenitor más diferenciado que en cultivos semisólidos forma pequeñas colonias eritroides. En contraste con la BFU-E, que en su membrana tiene antígenos de superficie como el CD34, CD133, CD33 y receptores para la IL-3 y el GM-CSF, la de la UFC-E expresa una gran cantidad de

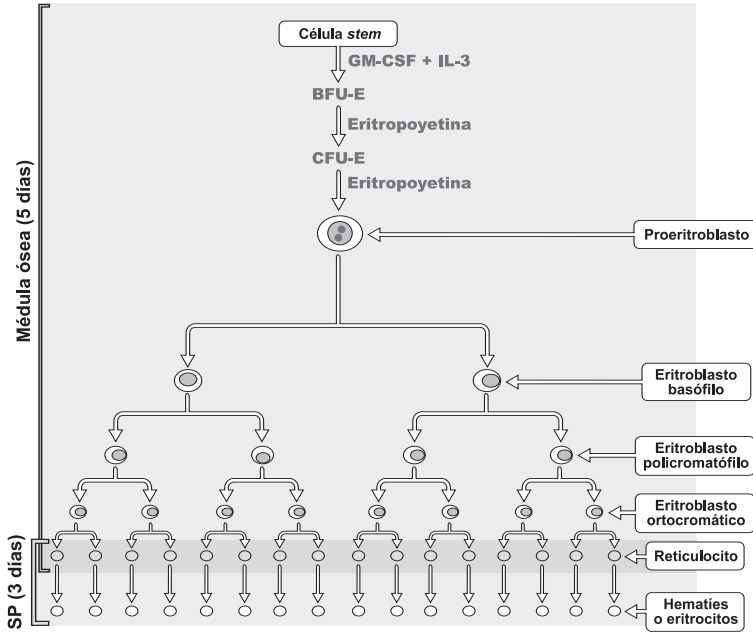


Fig. 4. Esquema de la eritropoyesis.
SP: sangre periférica.

receptores para la EPO, la transferrina (CD71) y la glicoforina A. La maduración de la UFC-E da lugar al proeritroblasto, que es el primer precursor eritroide reconocible morfológicamente en la MO.

El proceso de transformación del proeritroblasto, una célula grande con núcleo redondeado, nucléolos bien definidos y citoplasma intensamente basófilo, en el hematíe, una célula con un volumen 10 veces menor, anucleada y llena de hemoglobina, se produce en 4-5 divisiones sucesivas, durante las cuales el citoplasma va madurando y se expulsa el núcleo. Se elabora así una pirámide en la que cada proeritroblasto, en un periodo de cinco días de maduración en la médula ósea, produce de 16 a 32 reti-

culocitos. El reticulocito ya no se divide, pero aún permanece 24 h en la médula antes de pasar a la sangre periférica, donde finalmente se transformará en un eritrocito maduro (fig. 4).

Los cambios morfológicos que se producen desde la célula *stem* eritroide hasta el eritrocito maduro implican una intensa actividad bioquímica. Los precursores eritroides, al ir madurando, tienen que producir hemoglobina (Hb), lo que requiere la síntesis de cuatro cadenas polipeptídicas de globina y cuatro moléculas del grupo hemo. El eritroblasto en desarrollo tiene intrínsecamente todo lo que necesita para la síntesis de Hb, excepto el hierro, que es transportado desde el plasma por la transferrina, entra en él a través de receptores de la

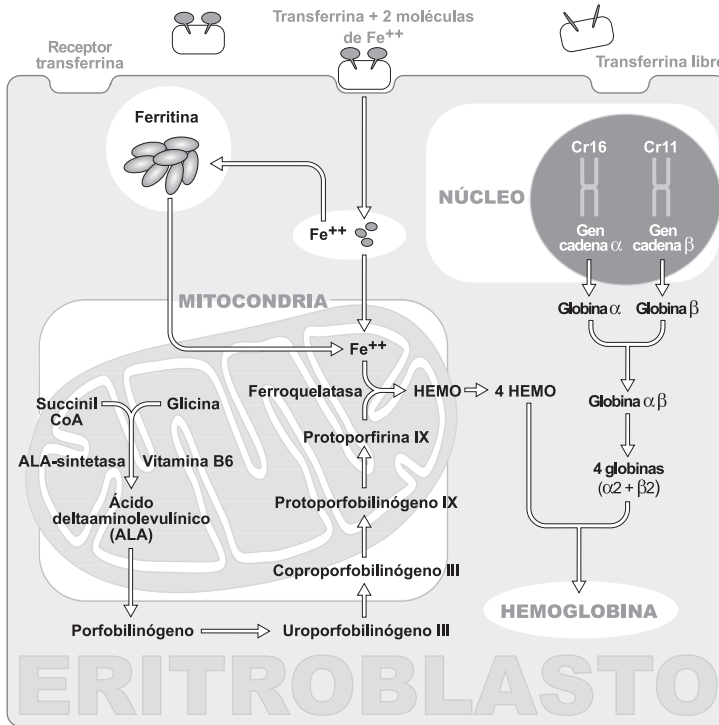


Fig. 5. Síntesis de hemoglobina en el eritroblasto.

membrana y es transferido a las mitocondrias, donde, por combinación con el anillo de protoporfirina, se sintetiza el grupo hemo. La presencia del grupo Hemo tiene un efecto sobre la transcripción del RNA mensajero del núcleo a los ribosomas que, ya provistos de la información genética adecuada, inician la síntesis de las cadenas de globina. Se sintetizan también todas las proteínas necesarias para el desarrollo del hematíe, entre ellas las proteínas de membrana que actúan como receptores, algunos de los cuales son específicos para la transferrina (fig. 5).

Paralelamente a la maduración citoplásmica, se produce la maduración nuclear. A medida que ésta pro-

gresa, la cromatina, inicialmente distribuida en finos agregados y en la que pueden observarse nucléolos, se agrega, se condensa y se hace más basófila hasta que, finalmente, el núcleo es expulsado de la célula. El arrojado fuera del normoblasto está rodeado de una pequeña corona de hemoglobina, lo que explica que aparezca un aumento temprano de esterobilina cuando la eritropoyesis está aumentada: los macrófagos fagocitan rápidamente el núcleo aislado. La célula anucleada es el reticulocito, que, al contener polirribosomas, monorribosomas (y, por tanto, capacidad para sintetizar globina) y mitocondrias (sintetiza, por tanto, hemo y

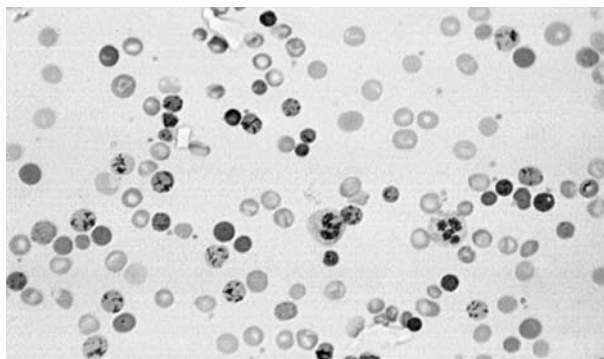


Fig. 6. Tinción de azul brillante de Cresilo. Obsérvense los reticulocitos.

utiliza oxígeno), mantiene la capacidad de síntesis de hemoglobina. El reticulocito es ligeramente mayor que el eritrocito maduro, y se identifica fácilmente por su basofilia difusa, que es conocida como "policromatofilia".

El nombre de "reticulocito" proviene del hecho de que su exposición a colorantes supravitales (azul cresil brillante o azul de metileno) produce la agregación de los orgánulos internos, que aparecen como un fino retículo en el citoplasma de la célula (fig. 6).

El reticulocito es el estadio en el que se produce el paso a la SP, al perder esta célula sus receptores para la fibronectina, una proteína adherente que mantiene a los precursores de la serie roja anclados a su nicho medular. Una vez en la SP, el reticulocito se transforma durante las siguientes 24-48 h en hematíe maduro.

Este proceso se realiza en los estrechos sinusoides del bazo, que permiten un íntimo contacto del reticulocito con los macrófagos esplénicos. Aquí, el reticulocito pierde sus receptores para la transferrina, los ribosomas y las mitocondrias, con lo que desaparece su capacidad para sintetizar hemoglobina y de metabolismo oxidativo.

Como veremos en capítulos posteriores, el nivel de reticulocitos en SP es el índice clínico más utilizado para valorar la actividad de la eritropoyesis y está aumentado en las hemorragias y en las anemias hemolíticas (AH).

Regulación de la eritropoyesis

El mecanismo fundamental por el cual los tejidos periféricos expresan su necesidad de oxígeno y regulan la masa de eritrocitos circulantes es la secreción de EPO. Ésta es una glicoproteína con residuos de ácido siálico de 34.000 Da de peso molecular, sintetizada en un 90% por las células peritubulares del riñón y en un 10% por los hepatocitos. La disminución de la presión parcial de oxígeno (pO_2) dispara un mecanismo celular poco conocido (sensor de oxígeno) a través del HIF-1 (del inglés *hypoxia-inducible factor-1*), que tiene como resultado la activación de la transcripción del gen de la EPO y un incremento en su producción (fig. 7). Como otros factores de crecimiento, la EPO actúa por medio de receptores de superficie y segundos mensajeros citoplasmáticos. La BFU-E contiene pocos receptores y es poco influenciada por la EPO pero, a medida que éstos maduran, el nivel va

aumentando, siendo máximo en la UFC-E y algo menor en los proeritroblastos. La EPO es necesaria para la supervivencia de estos progenitores e induce la proliferación y diferenciación de UFC-E en proeritroblastos. Altos niveles de EPO disminuyen el tiempo de tránsito medular de los eritroblastos con liberación precoz de reticulocitos jóvenes a SP. Los andrógenos, los esteroides y la tiroxina parecen estimular la eritropoyesis, aumentando la producción de EPO y potenciando su efecto. De igual modo, la TPO favorece la eritropoyesis a diferentes niveles.

La eritropoyesis es influenciada, además, por otros mecanismos independientes de la EPO poco conocidos, entre los que se especula la existencia de algún producto de la destrucción de los hematíes que actúe como factor estimulante. Ello explicaría el incremento de la producción de hematíes en las AH crónicas que cursan con niveles normales de EPO. Para una producción celular adecuada

y armónica, además de la EPO, se necesitan otros componentes como el hierro, el ácido fólico, las vitaminas B12, B6, B1 y E, cobre, proteínas y carbohidratos.

HEMATÍE: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

El hematíe (eritrocito, glóbulo rojo) es la célula más numerosa de la sangre ($4-5 \times 10^{12}/l$). Su vida media en la circulación es de 120 a 140 días. Tiene forma de disco bicóncavo, anucleado, de $7,5 \mu m$ de diámetro, $2 \mu m$ de espesor en la periferia, $1 \mu m$ en su parte central y un volumen de 90 fl. El exceso de superficie en relación con el volumen contribuye a su deformabilidad, lo que es clave para su función.

La actividad más importante del eritrocito es la distribución de oxígeno a los tejidos y la retirada de dióxido de carbono de los mismos. Para cumplir dicha función, el eritrocito cuenta con una estructura básica constituida por

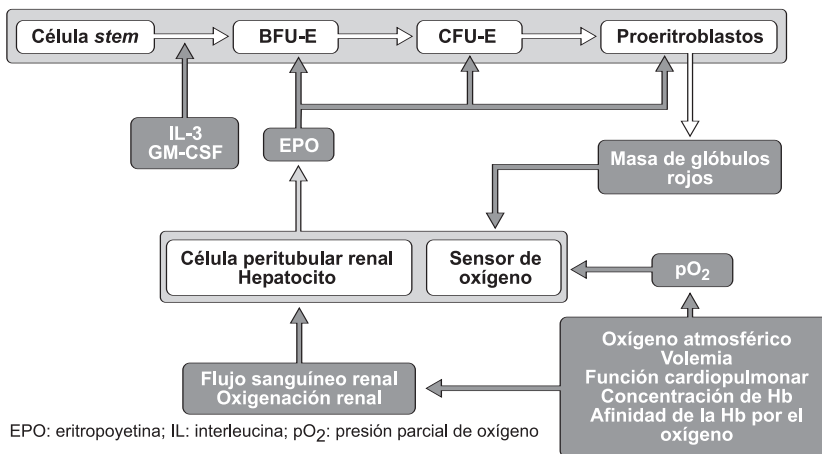


Fig. 7. Esquema de la regulación de la eritropoyesis.
EPO: eritropoyetina; IL: interleucina; pO₂: presión parcial de oxígeno.

tres partes que interactúan entre sí, a saber: la membrana, la hemoglobina y los componentes no hemoglobínicos.

ESTRUCTURA DEL ERITROCITO

Membrana

Como todas las membranas biológicas, está compuesta por lípidos, proteínas y carbohidratos (fig. 8), distribuidos de tal forma que le aseguran al eritrocito su forma circular discoide y lo ayudan a mantener la deformabilidad y la elasticidad necesarias para los múltiples pasos que realiza a través de los estrechos capilares de la microvasculatura. Además, dicha composición le permite al eritrocito el control de su propio medio interno de aniones, cationes y agua. Su cara externa, cargada negativamente, deja difundir aniones libremente y aporta las fuerzas repulsivas electrostáticas necesarias para evitar que se adhiera o agregue

al endotelio. La membrana eritrocitaria es responsable, además, de su diversidad antigénica.

Lípidos

Constituyen aproximadamente el 40% de la membrana del hematíe y están representados básicamente por fosfolípidos, colesterol no esterificado y escasos glicolípidos. Se disponen formando una doble capa en la que los fosfolípidos y el colesterol no esterificado se distribuyen equimolecularmente. Las porciones hidrófilas de los fosfolípidos están en contacto con las soluciones acuosas del interior y del exterior de la célula, mientras que los grupos hidrófobos, conjuntamente con el colesterol, se orientan hacia la parte interna de la bicapa. En la doble capa, los cuatro fosfolípidos más importantes están distribuidos irregularmente; así, la fosfatidilcolina y la esfingomielina se ubican predominantemente en la capa

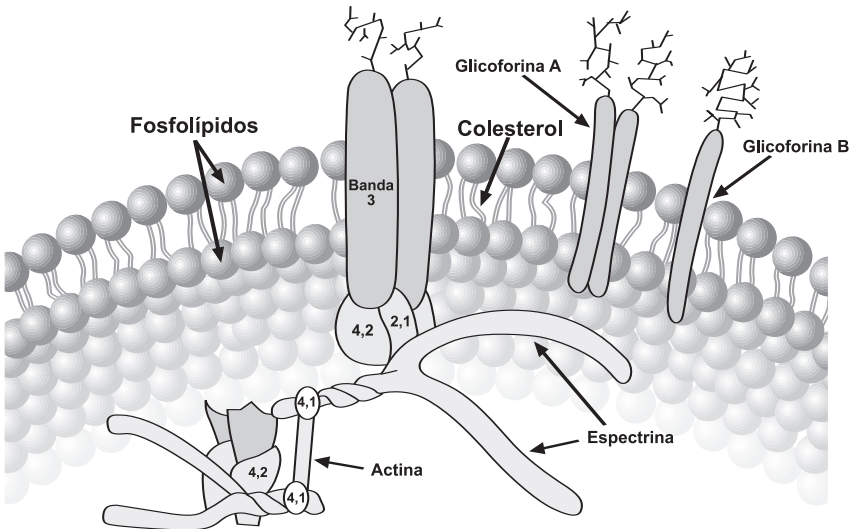


Fig. 8. Esquema de la membrana del hematíe.

externa, y la fosfatidiletanolamina, y la fosfatidilserina, junto con los constituyentes fosfoinosítics menores, hacia la capa interna. El colesterol se encuentra distribuido igualmente entre las dos capas (fig. 8). El confinamiento de la fosfatidilserina hacia la parte interna le asegura la supervivencia al eritrocito, puesto que el macrófago reconoce y fagocita a los eritrocitos que la exponen hacia la superficie externa. Tal confinamiento evita igualmente la adhesión de los eritrocitos a las células del endotelio vascular. La proporción de colesterol/fosfolípidos es un factor determinante de la deformabilidad de la membrana, de modo que un aumento de colesterol tiende a hacer a la membrana más rígida y a producir los cambios de forma, que se conocen como "acantocitosis".

Los lípidos de la membrana del hematíe están en continuo y lento intercambio con los lípidos del plasma, de forma que los cambios en la composición lipídica del plasma que pueden ocurrir en algunas enfermedades (por ejemplo, hepatopatías) son responsables de los cambios que se observan en la morfología de los hematíes en dichas patologías.

Proteínas

Constituyen el 50% de la membrana del hematíe y comprenden dos grandes grupos: las proteínas integrales y las del esqueleto o periféricas, ambas estudiadas mediante técnicas de electroforesis en geles de poliacrilamida, que las separa según su peso molecular en diferentes bandas fácilmente identificables.

Las proteínas integrales se hallan parcial o totalmente integradas en la bicapa lipídica, a la que se unen mediante enlaces de carácter apolar, de

manera que pueden desplazarse a lo largo de la misma libremente. Se han caracterizado más de 50 proteínas integrales; la mayoría son glicoproteínas ricas en ácido siálico, con los residuos hidrocarbonados dispuestos hacia el exterior de la membrana, lo que contribuye a formar los grupos sanguíneos y otros determinantes antigénicos en una estructura denominada "glicocáliz" (fig. 8). Las más importantes son la banda 3 y las glicoforinas, las cuales participan en el mantenimiento de la forma eritrocitaria mediante anclajes o interacciones verticales con proteínas del citoesqueleto, lo que permite la fijación de este último a la capa lipídica. La banda 3 mantiene contacto con la anquirina (proteína 2,1) y las proteínas 4,1 y 4,2, mientras que la glicoforina C se une a la proteína 4,1.

La función de las proteínas integrales es variada, algunas sirven como proteínas de transporte, otras, como moléculas de adhesión, algunas como receptoras de señales, y a otras no se les conoce su actividad. Entre las que cumplen funciones de transporte están: la banda 3 (transportadora de iones cloro y bicarbonato); acuaforina (transporte de agua); glut 1 (transportadora de glucosa y de ácido dehidroascórbico), proteína antigénica Kidd (transportadora de urea); glicoproteína asociada al Rh (transportadora de gases, probablemente dióxido de carbono) y ATPasa (bombas enzimáticas reguladoras del intercambio de sodio y potasio transmembrana). Como molécula de adhesión, funciona la proteína de membrana ICAM-4, que interactúa con integrinas y lamininas.

Las proteínas periféricas forman la malla interna o citoesqueleto del hematíe y están en íntimo contacto con la hemoglobina. Estas proteínas se

disocian fácilmente de la membrana, son relativamente solubles en medio acuoso y juegan un papel clave en la forma del hematíe. Las más importantes son la espectrina, la actina (proteína 5), la ankirina (proteína 2,1), la proteína 4,1, la aducina, la dematina, la tropomiosina y la tropomodulina. La más abundante es la espectrina, que es una proteína fibrilar compuesta por dos cadenas (alfa y beta), que interactúan entre sí y con el resto de las proteínas citadas, lo que confiere estabilidad estructural al esqueleto y permite la característica deformabilidad del eritrocito.

Carbohidratos

Suponen el 10% de la membrana del hematíe y están presentes como glicolípidos y glicoproteínas. Suelen actuar como determinantes antigénicos de sistemas de grupos sanguíneos como el ABO, Lewis, Ii, etc.

Hemoglobina

Representa aproximadamente un tercio del volumen del eritrocito. Es una molécula de 68 KD constituida por cuatro subunidades, cada una de ellas compuesta por una cadena de globina (subunidad proteica) y por un grupo hemo (fig. 9). Las cuatro cadenas de globina se disponen en parejas de dos globinas idénticas (p. ej., $\alpha_2 \beta_2$), y forman una estructura globular con unos huecos o cavidades donde se ubican los grupos hemo. Cada uno de éstos está compuesto por un anillo de protoporfirina y hierro que se une a la cadena de globina por un enlace covalente en sitios específicos de la cadena polipeptídica. Las cadenas de globina dejan también un espacio en su región central, para el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) de gran importancia funcional (figs. 10 y 11). El 65% de la hemoglobina se sintetiza en el eritroblasto, y el 35%, en el reticulocito (fig. 5).

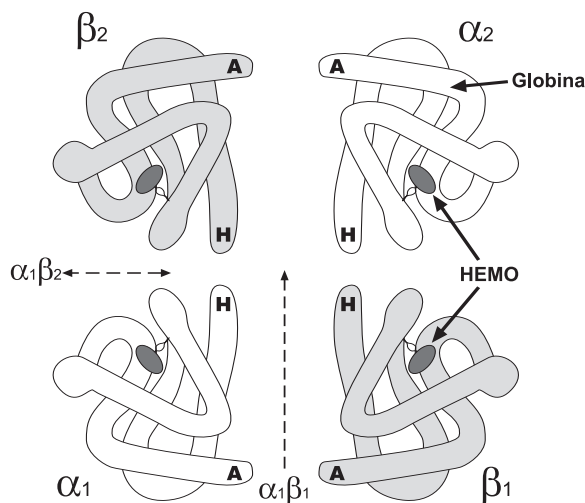


Fig. 9. Representación esquemática de la hemoglobina y de la relación entre las cadenas alfa y beta.

- Globinas: el ser humano puede sintetizar seis tipos diferentes de cadenas de globina: alfa (α), beta (β), gamma (γ), delta (δ), épsilon (ϵ) y zeta (ζ), codificadas por genes situados en los cromosomas 11 y 16. Cada molécula de hemoglobina contiene cuatro cadenas, iguales dos a dos. La síntesis de las diferentes cadenas de globina va cambiando durante el desarrollo, de manera que en el feto predomina la hemoglobina F ($\alpha_2\gamma_2$), mientras que en el adulto el 96% es hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$). El conocimiento de la secuencia de aparición de las cadenas de globina permite comprender la patogenia y clínica de los síndromes talasémicos (véase capítulo 6).
- Grupo hemo: compuesto por protoporfirina IX y Fe^{++} . La síntesis de protoporfirina se realiza en las mitocondrias tras múltiples reacciones enzimáticas a partir de la glicina y el succinil-CoA, que son transformados en ácido delta aminolevulínico (ALA) por medio del ALA-sintetasa y la vitamina B6. El hierro en estado reducido

(Fe^{++}) se incorpora al anillo de la porfirina por acción de la enzima hemosintetasa o ferroquelatasa. Cuando al grupo hemo se oxida (Fe^{+++}), la hemoglobina se convierte en metahemoglobina y pierde su capacidad de unión con el oxígeno.

Componentes no hemoglobinicos

Son representados por agua, sales, sustratos, cofactores y enzimas que permiten al glóbulo rojo realizar las actividades metabólicas para obtener la energía necesaria para su supervivencia. Como el eritrocito carece de núcleo y de la mayoría de organelas como mitocondrias, no puede sintetizar lípidos o proteínas, ni utilizar el metabolismo oxidativo.

El eritrocito obtiene la energía a través de diversas vías metabólicas que permiten la formación de cuatro sustancias fundamentales para la función de la hemoglobina y para el mantenimiento de las características físicas que necesita el hematíe para sobrevivir en la circulación. Éstas son:

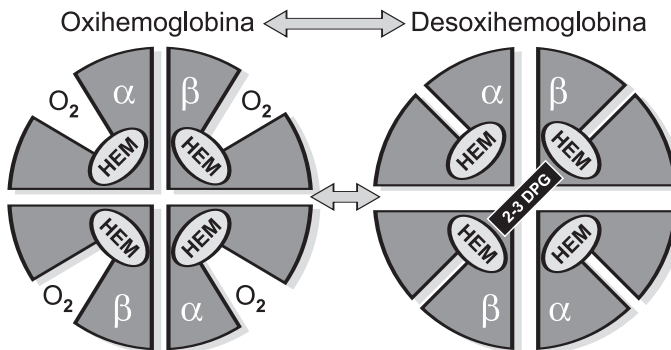
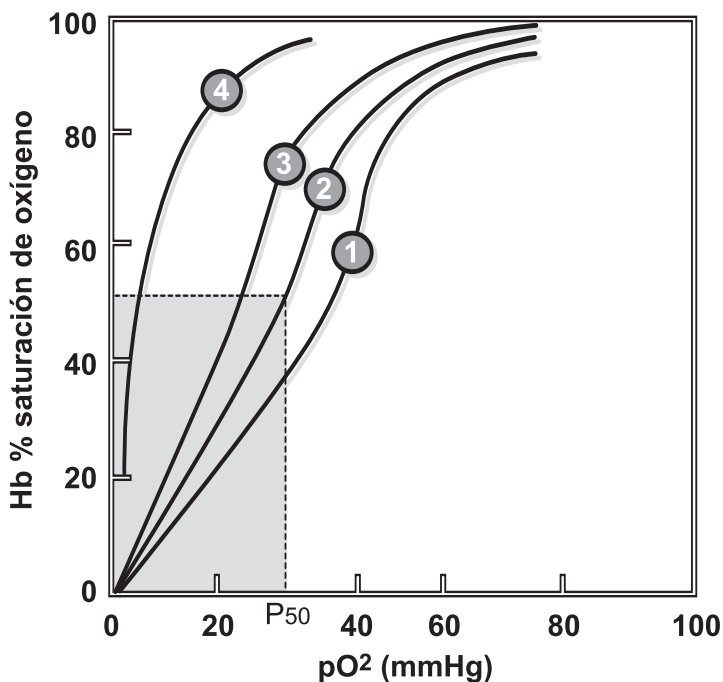


Fig. 10. Cambios moleculares de la hemoglobina.



***Variantes de Hb con baja afinidad por oxígeno:**

1. Descenso del pH; aumento de 2-3 DPG, CO₂ o temperatura.
2. Curva normal de disociación Hb. APO₂ = 27 mmHg la mitad de las moléculas de Hb se encuentran saturadas.

***Variantes de Hb con mayor afinidad por oxígeno:**

3. Aumento del pH; descenso de 2-3 DPG, CO₂ o temperatura.
4. Metahemoglobina.

Fig. 11. Curvas de disociación de la hemoglobina (Hb) en diferentes condiciones.

- Trifosfato de adenosina (ATP), que aporta la energía para:
 - El mantenimiento de la forma y flexibilidad del hematíe.
 - El mantenimiento de los lípidos de la membrana.
 - La puesta en marcha y mantenimiento de las bombas metabólicas que controlan el flujo del sodio y del potasio transmembrana.
- Dinucleótido de nicotinamida reducido (NADH), necesario para reducir el hierro de la metahemoglobina.
- Glutatión reducido (GSH), necesario para proteger a la hemoglobina de la desnaturalización oxidativa producida por los peróxidos.
- 2,3-disfosfoglicerato (2,3-DPG), requerido para facilitar la libera-

ción de oxígeno desde la hemoglobina en los tejidos e implicado en las reacciones con las proteínas del citoesqueleto de la membrana para el mantenimiento de la deformabilidad normal del hematíe.

Las vías metabólicas se dividen, con fines didácticos, en una principal, la vía glicolítica de Embden-Meyerhof, y dos auxiliares, la derivación de la hexosamonofosfato y la del 2-3 difosfoglicerato (fig. 12).

Vía de Embden-Meyerhof

El hematíe utiliza el 90% de la glucosa a través de esta vía, produciendo el 75% de la energía que requiere. La degradación de la glucosa a lactato, mediante una serie de reacciones anaeróbicas, genera una ganancia neta de dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa oxidada. El papel esencial del ATP en el hematíe se ha demostrado al menos en dos condiciones: muerte precoz del hematíe (síndrome hemolítico) debido a defectos heredados de esta vía, y pérdida de viabilidad de los hematíes almacenados *in vitro*, relacionada con la depleción progresiva de ATP.

Derivación de la hexosamonofosfato

Esta vía oxidativa utiliza el 5-10% de la glucosa y produce el 25% de la energía. Es fundamental para la supervivencia normal del hematíe, ya que, a través de ella, se genera la forma reducida del NADH (NADPH), que se precisa para reducir el glutatión. Si esta vía es deficiente, el GSH será insuficiente para neutralizar los oxidantes que desnaturalizan la hemoglobina y producen su precipitación como agregados

unidos a la membrana (cuerpos de Heinz), los cuales son eliminados junto con la porción de la membrana a la que están unidos por los macrófagos del bazo.

Una enzima clave de esta vía es la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6 PD), cuyo déficit congénito constituye la enzimopatía hereditaria más frecuente.

Vía de Luebering-Rapaport

Permite la acumulación de 2-3 DPG en el hematíe, el cual tiene un efecto muy importante sobre la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, al asegurar el mantenimiento de una buena oxigenación tisular en condiciones normales de transporte de oxígeno y garantizar que cuando el mismo disminuya a los tejidos periféricos la proporción que se extrae en los capilares periféricos aumente.

El 2,3-DPG tiene posiblemente otra función importante, pues al unirse a la espectrina y a la actina debilita las uniones cruzadas entre ellas y facilita la movilidad lateral de las proteínas integrales, con lo cual el hematíe adquiere la deformabilidad necesaria para deslizarse a través de los microcapilares.

FUNCIONES DEL ERITROCITO

La principal función del eritrocito es el transporte de gases, es decir, del oxígeno desde los pulmones a los tejidos y del dióxido de carbono en sentido inverso. Esta función la ejerce completamente a través de la hemoglobina, que además interviene en la regulación del pH sanguíneo merced a su capacidad amortiguadora. La hemoglobina sanguínea tiene dos formas en constante equilibrio: la oxihemoglobi-

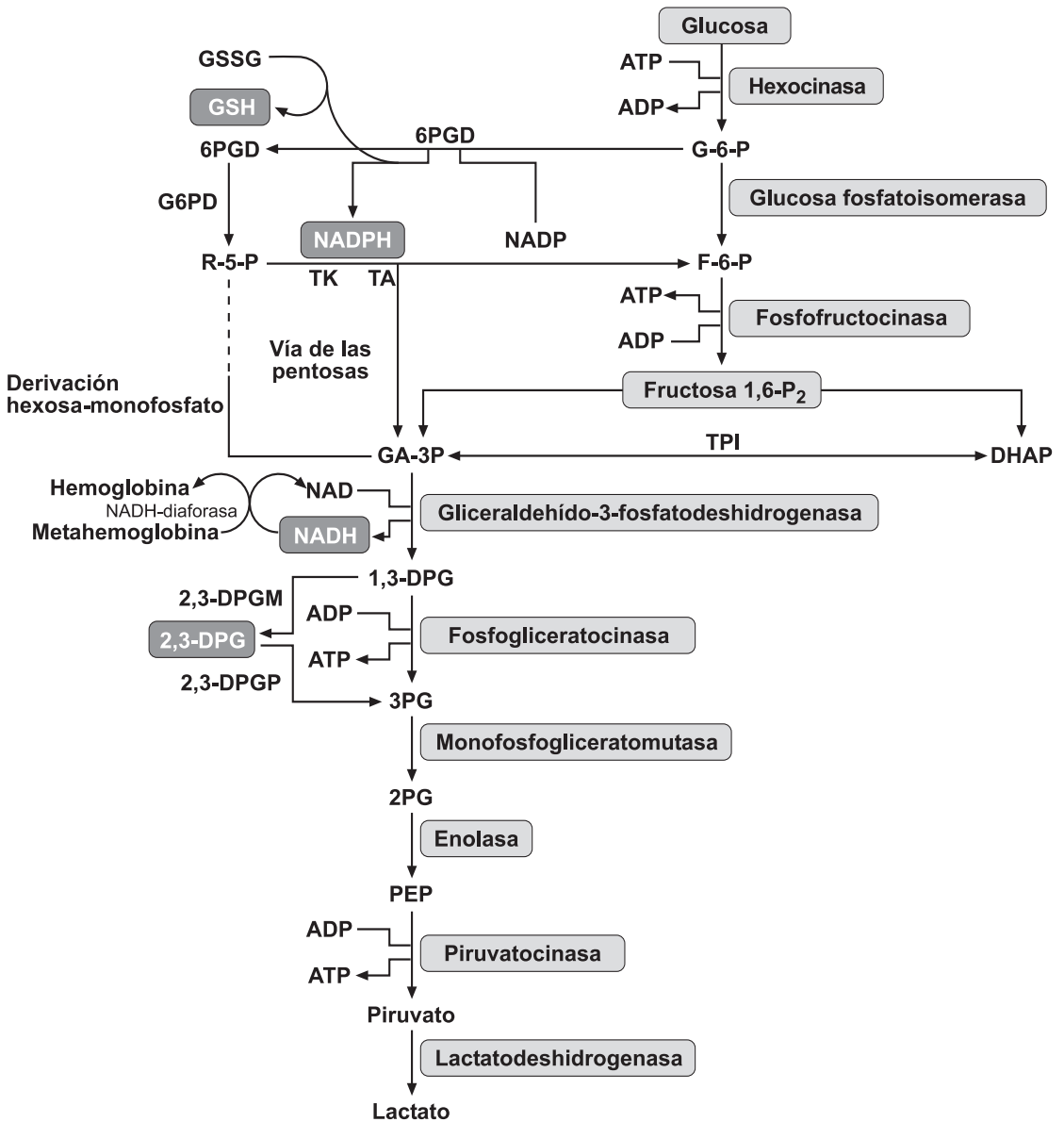


Fig. 12. Vías metabólicas del eritrocito.

na (predominio arterial) y la desoxihemoglobina, que se encuentra en mayor proporción en la sangre venosa (fig. 10). La proporción de ambas depende de la concentración o pO_2 y de otros factores, como la concentración de 2,3-DPG, el pH y la temperatura. Cuando el hierro del grupo hemo está en estado reducido (Fe^{++}) puede unirse reversiblemente con el oxígeno y el dióxido de carbono.

Al incorporar la primera molécula de oxígeno, la hemoglobina sufre un cambio conformacional que expande la molécula y favorece la incorporación de nuevas moléculas de oxígeno. Esto ocurre en lugares con alta pO_2 como en los capilares pulmonares, de modo que, cuanto mayor sea la pO_2 , mayor será la proporción de oxihemoglobina.

En los tejidos, la pO_2 es baja, y la concentración de 2,3-DPG, relativamente elevada. Este último se incorpora a su cavidad central y contrae la molécula de hemoglobina, favorecien-

do la liberación de oxígeno y la formación de desoxihemoglobina.

Estos cambios moleculares se representan gráficamente mediante una curva sigmoidea, en la que se puede determinar la afinidad del oxígeno por la hemoglobina mediante la $P50$ o pO_2 a la que la hemoglobina se satura el 50%. Si la curva de disociación de la hemoglobina se desplaza a la derecha, la $P50$ aumenta y la afinidad por el oxígeno disminuye (fig. 11).

Para llevar a cabo esta función, el hematíe de $7,5 \mu$ de diámetro tiene que deformarse, pasar a través de capilares de 3μ , resistir la presión a través de la válvula aórtica, y sobrevivir el paso por el bazo y otros órganos del sistema retículo-endotelial. El eritrocito ha de tener, por tanto, capacidad de deformarse, deslizarse y circular a través y junto a otras células, sin que se produzca su agregación, fragmentación o fusión, características que son aseguradas por su estructura y su maquinaria metabólica.

ANEMIA: CONCEPTO. CLÍNICA. CLASIFICACIÓN

***Por el Dr. A. Sánchez-Salinas,
Dra. A. M.^a García,
Dr. J. M.^a Moraleda**

Introducción. Fisiopatología. Manifestaciones clínicas. Evaluación del paciente con anemia. Evaluación de laboratorio (semiología eritrocitaria). Clasificación. Tratamiento de las anemias.

INTRODUCCIÓN

La anemia es el descenso de la masa eritrocitaria de un individuo y supone una hipoxia hística porque implica la incapacidad funcional de la sangre para liberar oxígeno a los tejidos. Generalmente, cuando hablamos de "anemia", hacemos referencia a una disminución en el número de hematíes, en el valor del hematocrito (Hcto.), o en la concentración de hemoglobina (Hb) de la sangre en un sujeto concreto al ser comparado con un grupo normal. Pero, como veremos en capítulos posteriores, hay anemias con número normal de hematíes, o en las que el problema no es tanto la concentración de Hb como su incompetencia funcional para la liberación de oxígeno.

Teniendo en cuenta los valores de normalidad descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se establecen los siguientes criterios de anemia en adultos:

	Mujeres	Varones
N.º hematíes (x 10 ¹² /l)	<3,8	<4,5
Hb (g/dl)	<12	<13
Hcto. (%)	<35	<43

No obstante, es el paciente concreto el que hay que considerar. Así, por ejemplo, un varón sano que en revisiones anuales había presentado cifras de Hb de 17 g/dl, y al que en un determinado momento se le objetiva 14,5 g/dl de Hb, requiere un estudio para tratar de explicar la disminución de un parámetro que, sin embargo, es normal si lo comparamos con el grupo normal estadístico.

En determinadas situaciones fisiológicas (embarazo) o patológicas (hiperviscosidad, hiperhidratación, cirrosis, nefrosis, hiperesplenismo), debido al aumento del volumen plasmático total, se produce una disminu-

ción relativa en la concentración de Hb y en el valor del Hcto. por hemodilución, sin que se trate de una anemia realmente, y sin que se afecte la oxigenación tisular (seudoanemias o anemias relativas). También hay que considerar los valores falsamente normales de dichos parámetros en casos de hemoconcentración, como en deshidratados y grandes quemados.

FISIOPATOLOGÍA

La anemia supone la hipoxia de órganos y tejidos, lo que determina la alteración funcional de muchos de ellos, especialmente de aquellos que precisan más aporte de oxígeno (sistema musculoesquelético, corazón, sistema nervioso central).

Para facilitar la oxigenación tisular, el organismo pone en marcha una serie de mecanismos de compensación:

- Incrementando la concentración intracelular de 2,3-DPG intraeritrocitario, enzima que, al favorecer la desviación hacia la derecha de la curva de disociación de oxígeno de la Hb y mejorar su capacidad para liberar oxígeno, logra mayor eficacia en la oxigenación tisular (fig. 11, capítulo 1).
- Con el mismo objetivo de mejorar la oxigenación, se produce una aceleración de la frecuencia respiratoria y cardiaca, con un aumento del gasto cardiaco, facilitado por la disminución de las resistencias periféricas y la viscosidad sanguínea.
- Redistribución del flujo sanguíneo, aumentándolo en los tejidos que más lo precisan (miocardio, cerebro, músculos); para ello se produce una vasoconstricción selectiva en otras zonas como el sistema esplácnico, el tejido celu-

lar subcutáneo (que ocasiona palidez), riñón, etc.

- Aumento de la liberación de eritropoyetina (de 10 mU/ml en condiciones basales hasta 10.000 mU/ml), lo que provoca un incremento de la eritropoyesis hasta 6-10 veces, que se refleja en una reducción en la maduración eritrocitaria de 3-4 días, y en un aumento del número de reticulocitos y del tamaño de los eritrocitos maduros.

La eficacia en el grado de compensación de la anemia que consigue el organismo está determinada por una serie de factores, siendo de gran importancia la velocidad de instauración de la misma. Así, en la hemorragia aguda, la disminución de un 30% de la masa de eritrocitos puede producir rápidamente un *shock* hipovolémico, mientras que, si la instauración es lenta, con anemias de igual gravedad, es usual encontrar pacientes asintomáticos.

La edad y el estado cardiovascular del paciente condicionan también los síntomas de anemia. Los sujetos jóvenes toleran concentraciones bajas de Hb mejor que los de edad avanzada, en los que puede coexistir un compromiso de oxigenación miocárdica.

El grado de reducción en la capacidad de transporte y liberación de oxígeno por la Hb determina la clínica en cada paciente concreto. La Hb S, por ejemplo, oxigena mejor que la Hb A y, por tanto, niveles más bajos de Hb S son tolerados mejor que niveles superiores de Hb A.

La gravedad en la disminución de la concentración de Hb es un factor condicionante de las manifestaciones clínicas en sí mismo; así, en niveles de Hb de 6 g/dl, son más graves que niveles de 8 g/dl, aunque esto pueda verse

modificado por los factores anteriormente referidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son el resultado de la hipoxia tisular y, sobre todo, de los mecanismos de compensación. Dichas manifestaciones varían en función del estado general previo del paciente, de la rapidez de instauración del cuadro, de la cuantía del descenso y del grado de actividad del sujeto.

Piel y mucosas

La palidez es uno de los signos más característicos de anemia. Las localizaciones idóneas para explorar la palidez son las mucosas de la conjuntiva ocular, la mucosa del velo del paladar y la región subungueal.

Sistema muscular

Algunos síntomas son cansancio, laxitud, debilidad muscular generalizada, calambres, intolerancia al esfuerzo. La pérdida de fuerza es el más común en el síndrome anémico.

Sistema cardiocirculatorio

Disnea, taquicardia, palpitaciones, soplos cardíacos, pulsos saltones, signos de insuficiencia cardíaca y síncope son algunos síntomas asociados. También puede aparecer angina de pecho, con los signos en el electrocardiograma (ECG) característicos de hipoxia miocárdica (inversión de la onda T y descenso del segmento ST). En las anemias de etiología hemorrágica, habrá hipotensión postural y, en casos de hemorragia aguda grave, shock hipovolémico. Aunque depende del estado hemodinámico

previo de los pacientes, en general los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca comienzan a desarrollarse cuando la Hb desciende por debajo de 7 g/dl.

Sistema nervioso

Se observan cefalea, acúfenos (tinnitus), irritabilidad, cambios de humor, vértigo, incapacidad para concentrarse, pérdida de memoria, respiración de Cheyne-Stokes durante el sueño, somnolencia o insomnio, miodesopsias o visión de moscas volantes.

Sistema gastrointestinal

Las manifestaciones son anorexia, digestiones pesadas, náuseas y alteraciones del ritmo intestinal (estreñimiento).

Sistema genitourinario

Se produce amenorrea y disminución de la libido. La vasoconstricción condiciona una disminución del flujo y filtración glomerular que, unido a la hipersecreción de aldosterona, provoca la retención de sal y líquidos en el espacio extravascular y edemas en las extremidades.

La anemia no es en sí misma una enfermedad, sino, generalmente, un signo patológico y, por tanto, el paciente con anemia presentará, además la clínica de la enfermedad subyacente.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ANEMIA (fig. 1)

Anamnesis

Desde el punto de vista del diagnóstico de la anemia, es fundamental

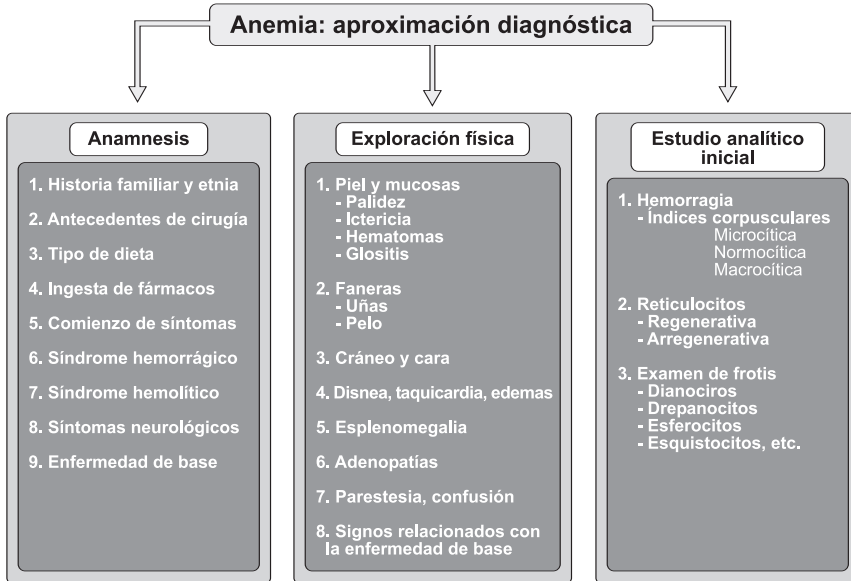


Fig. 1. Estudio inicial de las anemias.

la realización de una anamnesis en la que, de forma sistemática, se recojan datos relativos a:

- **Antecedentes familiares de anemia:** sospecha de anemias hemolíticas congénitas.
- **Comienzo de la sintomatología:** una historia antigua de brotes de anemia orientará a anemias de tipo congénito, mientras que una anemia de origen reciente sugerirá un trastorno adquirido.
- **Anamnesis acerca de pérdidas hemorrágicas:** historia obstétrica y menstrual, síntomas de úlcera péptica, hernia de hiato o carcinoma de colon.
- **Búsqueda de datos que sugieran hemólisis:** orinas oscuras, ictericia con heces normales u oscuras.
- **Historia neurológica:** las parestesias, alteraciones del estado mental e inestabilidad al caminar

sugieren la posibilidad de una anemia perniciosa.

- **Historia dietética:** en nuestro medio, la deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia nutricional, aunque en ancianos que viven solos no es rara la anemia por déficit de ácido fólico.
- **Uso de fármacos o exposición a tóxicos:** pueden ser causa de hemólisis o aplasia.
- **Antecedentes de intervenciones quirúrgicas:** gastrectomía o resección intestinal, que pudieron haber afectado a la absorción de hierro, folatos o vitamina B12.
- **Anamnesis acerca de tratamientos previos por anemia:** la toma inadecuada de hierro, ácido fólico o vitamina B12 puede haber alterado los síntomas o signos físicos y biológicos característicos de la anemia por déficit de alguno de estos factores.

- *Anamnesis dirigida a descubrir la posible existencia de insuficiencia renal, hepatopatía o hipotiroidismo*, dada la frecuencia, especialmente en el caso de las dos primeras afecciones, con que son la causa de una anemia no filiada.

Exploración física

Tan importante como la anamnesis es la exploración sistemática, que debe incluir la observación de:

- **Grupo racial:** la incidencia de determinados tipos de anemia se relaciona con la etnia (hemoglobinopatía S, talasemia, anemia perniciosa).
- **Fenotipo:** la existencia de prognatismo, facies mongoloide o deformaciones craneales en anemias hemolíticas congénitas.
- **Se procederá a la exploración de:**
 - *Piel y faneras:*
 - Palidez siempre que la concentración de Hb esté por debajo de 9-10 g/dl. Es el dato más característico de la anemia.
 - Palidez e ictericia: anemia con componente hemolítico.
 - Palidez con púrpura o equimosis: si existe trombocitopenia asociada a la anemia.
 - Telangiectasias, puntos rubios o arañas vasculares en palmas y plantas: si el paciente tiene hepatopatía.
 - Hemorragias subungueales en forma de astillas: sugieren la posibilidad de endocarditis bacteriana o lupus eritematoso diseeminado.
 - Uñas excavadas (coiloniquia): déficit de hierro.
 - *Boca:* lengua depapilada en la deficiencia grave de hierro o en la anemia perniciosa; la presencia de hipertrofia gingival plantea, junto a otros signos, la posibilidad de leucemia monocítica.
 - *Corazón:* cardiomegalia, soplos funcionales. A veces es imposible evaluar la existencia de cardiopatía subyacente hasta que se corrige la anemia.
 - *Abdomen:* la presencia de circulación colateral y hepatoesplenomegalia sugiere hepatopatía crónica; una esplenomegalia masiva plantea la posibilidad de trastornos mieloproliferativos o linfoproliferativos.
 - *Adenopatías:* enfermedades infecciosas o síndromes linfoproliferativos.
 - *Sistema nervioso:* la hiporreflexia tendinosa nos obliga a excluir un hipotiroidismo; los signos de degeneración subaguda combinada sugieren el diagnóstico de anemia perniciosa.
 - *Fondo de ojo:* hemorragia con palidez central en la endocarditis infecciosa; papiledema, exudados, hemorragia y tortuosidad de los vasos son signos que nos obligan a descartar el síndrome de hiperviscosidad asociado a macroglobulinemia de Waldenström.
 - *Ano:* el tacto rectal es prácticamente obligado en todo paciente con anemia (en el adulto, la causa más frecuente son las pérdidas digestivas).

EVALUACIÓN DE LABORATORIO (SEMIOLOGÍA ERITROCITARIA)

El estudio de todo paciente con anemia debe incluir las pruebas que se detallan a continuación (fig. 1).

Hemograma completo

Los contadores electrónicos aportan automáticamente el número de hematíes, el valor de Hg en g/dl, valor del Hcto. e índices corpusculares: volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concen-

tración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), cuyos valores normales se expresan en la tabla I.

El VCM es expresión de la media de los volúmenes de los hematíes y es extraordinariamente útil para establecer una primera orientación etiológica y fisiopatológica de la anemia; la HCM

Tabla I. Valores normales de la serie roja**

Parámetro	Mujer (M)	Varón (V)
Hematíes (x 10 ¹² /l)	3,8-5,8	4,5-6,5
Hemoglobina (Hb) (g/dl)	12-16	13-17
Hematocrito (Hcto.) (%)	35-45	43-57
Volumen corpuscular medio (VCM) (femtolitros o fl)	89 ± 9	90 ± 9
Hemoglobina corpuscular media (HCM) (picogramos o pg)	30 ± 3	30 ± 3
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (g/dl)	34 ± 2,5	34 ± 2,5
Índices eritocitarios:		
VCM = $\frac{\text{Hcto. (\%)}}{\text{N.º hematíes (x 10}^{12}\text{/l)}} \times 10$		
HCM = $\frac{\text{Hb (g/dl)}}{\text{N.º hematíes (x 10}^{12}\text{/l)}} \times 10$		
CHCM = $\frac{\text{Hb (g/dl)}}{\text{Hcto. (\%)}} \times 100$		
Otros parámetros importantes:		
Ampliación de la curva de distribución eritrocitaria (ADE)	= $\frac{\text{Desviación estándar de la distribución del volumen eritrocitario}}{\text{VCM (fl)}} = 13 \pm 1,5$	
N.º absoluto de reticulocitos = 0,5 - 2% = 25 - 85.000/μl		
Índice de producción eritrocitaria = % reticulocitos del paciente x $\frac{\text{Hcto. del paciente (\%)} / 45}{1 + [(45 - \text{Hcto. del paciente}) \times 0,05]}$		

informa de la cantidad de Hb en cada hematíe, y la CHCM, de la relación entre el VCM y la HCM. Otros parámetros que aportan los contadores automáticos son la ampliación de la curva de distribución eritrocitaria (ADE), el número de leucocitos con la fórmula leucocitaria en porcentajes y número absoluto, y la cifra de plaquetas con el VPM (fig. 2). La ADE es un coeficiente de variación que indica la anisocitosis, y su valor normal es de $13 \pm 1,5$. El volumen plaquetario medio (VPM) suele tener una correlación inversa con el número de plaquetas.

Estudio del frotis de sangre periférica

Se define como la observación al microscopio de una gota de sangre adecuadamente extendida sobre un porta, y teñida con un colorante apro-

piado (May Grünwald Giemsa). El frotis de sangre periférica (SP) aporta información sobre la morfología de los hematíes, el tamaño de los mismos y su contenido de Hb, la presencia de inclusiones y la policromatofilia (fig. 3). También ofrece datos sobre los otros componentes celulares de la sangre. Aunque los contadores electrónicos nos dan una medida exacta y reproducible del tamaño de los hematíes y de su concentración de Hb, el frotis es útil para confirmar estas medidas, ya que, en algunos procesos, las alteraciones del tamaño o concentración de Hb afectan a una pequeña proporción de hematíes, que pasan desapercibidos en los índices corpusculares que reflejan valores medios.

Las alteraciones morfológicas reconocibles en el frotis afectan al tamaño, a la forma y al contenido del hematíe (figs. 3 y 4):

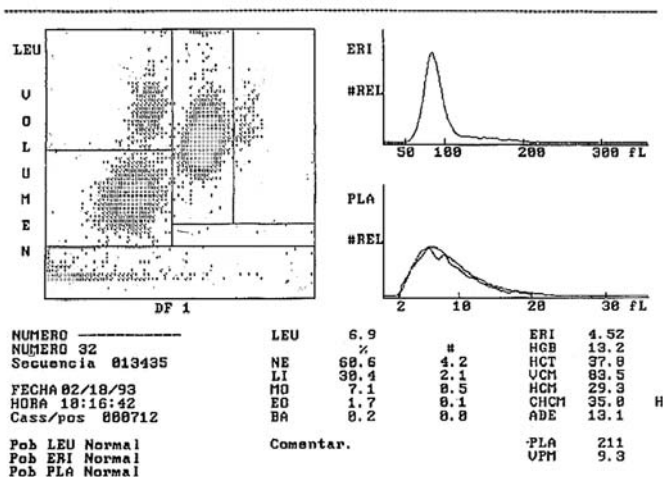


Fig. 2. Hemograma normal que se obtiene con un contador electrónico tipo Coulter.

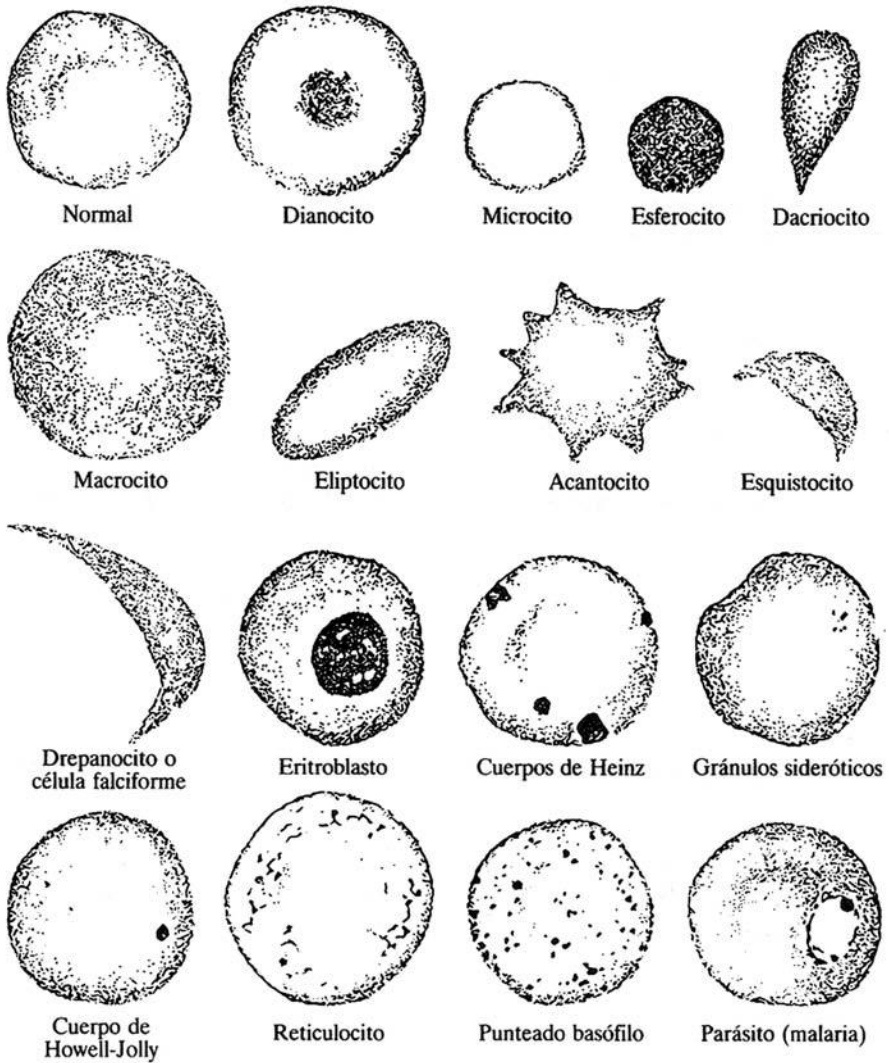
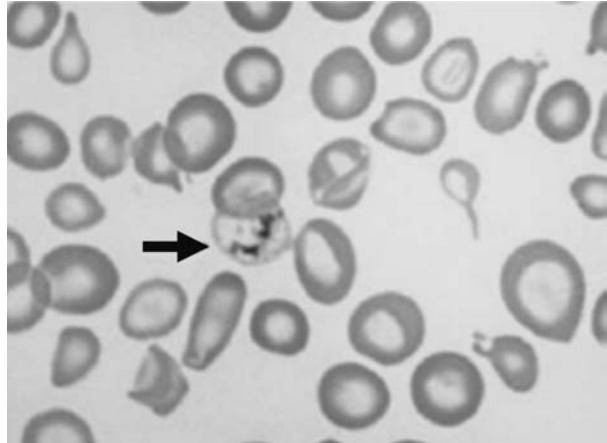


Fig. 3. Algunas variaciones frecuentes en el tamaño (anisocitosis) y en la forma (poiquilocitosis) de los hematíes. También se muestran ejemplos de inclusiones eritrocitarias.

- *Alteraciones del tamaño:* anisocitosis (hematíes de tamaños diferentes), macrocitosis (aumento), microcitosis (disminución).
- *Macrocitosis:* se observa en las anemias megaloblásticas, en la reticulocitosis y en recién nacidos.

Fig. 4. Frotis de sangre periférica en el que se aprecian hematíes de diferentes tamaños (anisocitosis) y formas (poiquilocitosis). La flecha indica un eritrocito con cuerpos de Pappenheimer.



- Microcitosis: en los déficits de hierro, en las talasemias y en anemias sideroblásticas.
- Anisocitosis: común en las anemias ferropénicas y megaloblásticas y en la diseritropoyesis.
- *Alteraciones de la forma:* la forma de los hematíes sólo puede evaluarse mediante la observación del frotis y muchas veces es clave para el diagnóstico de anemias congénitas o adquiridas. Genéricamente, se denomina "poiquilocitosis" a las alteraciones de la forma de los eritrocitos, pudiendo distinguirse:
 - Esferocitos: células densas, sin palidez central, de pequeño tamaño. Por ejemplo, en la esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica inmune, déficit de G6PDH.
 - Eliptocitos: hematíes en forma de elipse u ovalada. Por ejemplo, en la eliptocitosis hereditaria, talasemia, ferropenia, anemias mieloptísicas.
 - Células falciformes: en forma de hoz; características de la hemoglobinopatía S.
 - Con frecuencia, la sospecha diagnóstica de anemia hemolítica microangiopática (coagulación intravascular diseminada [CID], púrpura trombocitopénica trombótica [PTT], síndrome urémico hemolítico [SHU]) parte de la observación de esquistocitos o hematíes rotos en el frotis. También en hemólisis por válvulas cardíacas y quemados.
 - Dianocitos: hematíes en forma de diana; pueden verse en muchas situaciones como pacientes esplenectomizados, síndromes talasémicos, hemoglobinopatía C, hemoglobinopatía S, hepatopatías, etc.
 - Dacriocitos o formas en lágrima: son un dato morfológico característico en la mielofibrosis primaria y en las anemias por infiltración medular o mieloptísicas.
 - Estomatocitos: hematíes en forma de boca; característicos de la esferocitosis o estomacitosis hereditarias, y de la cirrosis.
 - Acantocitos: prolongaciones en forma de clavos. Por ejemplo, en abetalipoproteinemia, hepa-

topatía alcohólica, estados malabsortivos, anorexia y esplenectomía.

- Equinocito: en forma de erizo de mar. Por ejemplo, en uremia, déficit de piruvatoquinasa, hipopotasemia.
- *Rouleaux*: hematíes dispuestos en "pilas de monedas", en las disproteinemias.
- *Alteraciones del contenido*:
 - Los policromatófilos son hematíes grandes de color azulvioláceo que reflejan un aumento de los reticulocitos (policromatofilia) y, por tanto, un aumento de la eritropoyesis medular. Se observa en hemólisis, sangrados, etc.
 - Los cuerpos de Howell-Jolly son restos nucleares y se presentan con frecuencia en pacientes esplenectomizados, en la anemia megaloblástica y en la hemolítica.
 - El punteado basófilo representa restos de ácido ribonucleico (ARN) y proteínas, y permite sospechar la intoxicación por plomo. También es frecuente en la talasemia, en los síndromes mieloproliferativos y en las anemias megaloblásticas.
 - Cuerpos de Heinz, o gránulos de Hb precipitados. Por ejemplo, en el déficit de G6PDH, talasemias, drepanocitosis, Hb inestables (tinción azul de cresil brillante).
 - Anillos de Cabot o microtúbulos remanentes de una mitosis anómala en casos de anemia grave.
 - Cuerpos de Pappenheimer (gránulos de hierro) en anemias sideroblásticas y en talasemias.
 - Parásitos (por ejemplo, malaria): generalmente tienen forma de anillo azul con un punteado rojo.

Recuento de reticulocitos

El reticulocito es el estadio en que se produce el paso de células rojas desde la médula ósea a la SP. Su recuento es una determinación sencilla y de gran valor práctico para evaluar la eritropoyesis. Para ello se utiliza una tinción especial del frotis con azul de cresil brillante, aunque actualmente se puede también obtener automáticamente de los contadores electrónicos. Los reticulocitos se expresan normalmente en número por cada 100 hematíes (siendo 0,5-2% el porcentaje normal); sin embargo, en las anemias es más significativo para valorar la función medular el número absoluto de reticulocitos y el índice de producción reticulocitaria (tabla I).

El aumento del índice de reticulocitos se traduce en un incremento de la eritropoyesis, mientras que su disminución es expresión de una reducción de aquella o de la existencia de una eritropoyesis ineficaz. Estos sencillos parámetros son útiles para determinar la efectividad global de la eritropoyesis y clasificar el origen central o periférico de una anemia, o su carácter regenerativo o arregenerativo.

Con los datos de esta evaluación inicial, podremos ya clasificar la anemia desde el punto de vista morfológico y, con los ya obtenidos en la historia clínica y exploración física, tendremos una base para un diagnóstico etiológico que se confirmará con la petición de las siguientes exploraciones:

- Hierro sérico, capacidad de fijación de la transferrina, índice de saturación (IS), ferritina sérica y el receptor soluble de la transferrina, si se sospecha un déficit de hierro o alteración de su utilización.

- Niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico, si la anemia es macrocítica.
- Test de Coombs directo, indirecto, LDH, haptoglobina, bilirrubina (Bi), análisis de orina y heces, si se sospecha hemólisis.
- Electroforesis de Hb en anemias familiares.
- Anticuerpos del virus de la inmunodeficiencia humana, anticuerpos antinucleares y anticuerpos del ácido desoxirribonucleico si existe sintomatología multisistémica.
- Estudio de función renal (urea, creatinina, electrolitos), si se sospecha insuficiencia renal.
- Estudio de función hepática (Bi, transaminasa glutámico oxalacética [GOT] y pirúvica [GPT], LDH y fosfatasa alcalina), si se sospecha hepatopatía.
- Estudio de función tiroidea, si hay datos de hipotiroidismo.
- Niveles de eritropoyetina en anemias arregenerativas.

Estudio de médula ósea (aspirado, biopsia)

El estudio medular no siempre es preciso para el diagnóstico de la anemia, aunque es de utilidad en las siguientes situaciones:

- Anemia megaloblástica.
 - Aplasia medular.
 - Anemias diseritropoyéticas congénitas.
 - Hemopatías malignas: leucemias agudas, síndromes linfoproliferativos, mieloproliferativos crónicos y mielodisplásicos, y gammapatías monoclonales, tales como mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström.
- Leucopenia persistente.
 - Trombocitopenias.
 - Tesaurismosis (enfermedad de Gaucher).
 - Mieloptisis.
 - Anemia ferropénica frente a inflamatoria.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de las anemias puede realizarse en función de criterios morfológicos o etiopatogénicos.

Clasificación morfológica

Sobre la base del número de hematíes, índices corpusculares (VCM, HCM, CHCM) y estudio de frotis, podemos clasificar las anemias desde el punto de vista morfológico (tabla II). Esta clasificación es de gran valor práctico, pues, aunque existen situaciones intermedias no perfectamente definidas, fuerza al clínico a considerar las causas de anemia tratables más frecuentes (figs. 5 y 6).

Anemias microcíticas y/o hipocrómicas (VCM ≤ 81 fl y/o HCM < 28 pg)

La microcitosis (disminución del VCM) tiene una relación muy estrecha con la hipocromía (reducción de la HCM), que implica un defecto en la capacidad de síntesis de Hb de los precursores eritroides. Esta situación se produce en los siguientes casos:

- Cuando los eritroblastos carecen del hierro necesario para la síntesis de Hb:
 - Por disminución del contenido de hierro corporal: anemia ferropénica.

Tabla II. Clasificación morfológica de las anemias

- Microcíticas y/o hipocrómicas (VCM \leq 81; HCM $<$ 28):
 - A. Anemia ferropénica (ADE aumentado)
 - B. Talasemias (ADE normal)
 - C. Enfermedad crónica (algunas)
 - D. Anemia sideroblástica (algunas)
- Normocíticas (VCM $>$ 81- $<$ 100):
 1. Anemias hemolíticas (salvo en caso de reticulocitosis)
 2. Hemorragias agudas
 3. Aplasia medular (la mayoría)
 4. Enfermedad crónica (casi todas con ADE aumentado)
 5. Síndromes mielodisplásicos (algunas)
 6. Infiltración medular
 7. Hipotiroidismo (ADE aumentado)
- Macrocíticas (VCM \geq 100):
 1. Anemias megaloblásticas (ADE aumentado)
 2. Hepatopatías. Alcoholismo
 3. Aplasia medular (algunas, con ADE normal)
 4. Hipotiroidismo
 5. Síndromes mielodisplásicos (algunas)
 6. Reticulocitosis extremas
 7. EPOC. Tabaquismo

ADE: ampliación de la curva de distribución eritrocitaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HCM: hemoglobina corpuscular media; VCM: volumen corpuscular medio.

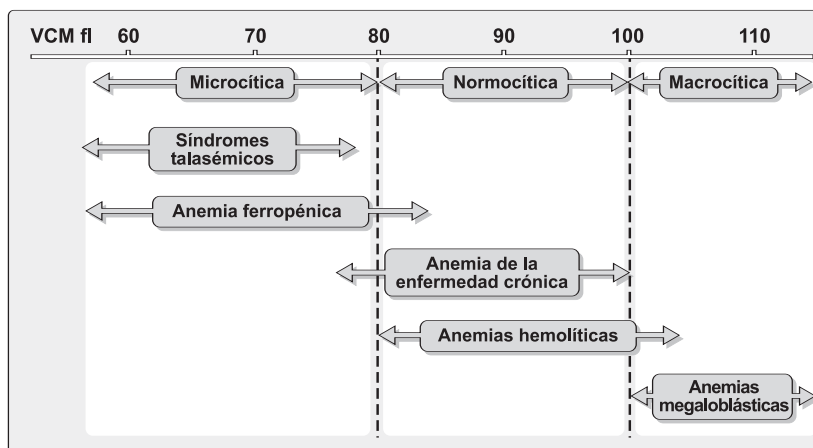


Fig. 5. Representación gráfica esquemática de la clasificación morfológica de las anemias. VCM: volumen corpuscular medio.

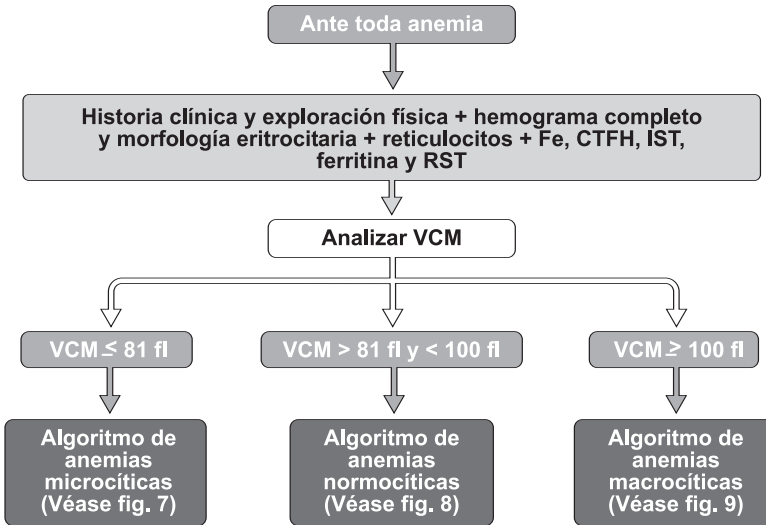


Fig. 6. Algoritmos diagnósticos ante una anemia.

Fe: hierro sérico; CTFH: capacidad total de fijación de hierro; IST: índice de saturación de la transferrina; VCM: volumen corpuscular medio.

– Por problemas de liberación del hierro desde los macrófagos: algunas anemias debidas a enfermedades crónicas.

- Alteración de la función de enzimas que catalizan la síntesis del grupo hemo: anemia sideroblástica, intoxicación por plomo.
- En trastornos genéticos en que se afecta la síntesis de alguna de las cadenas polipeptídicas de la Hb: síndromes talasémicos.

Anemias normocíticas (VCM: de >81 a <100 fl)

- Conpolicromatofilia (aumento de reticulocitos): muy sugestivas de hemólisis o de sangrado agudo.
- Con mínimas alteraciones morfológicas, sin policromatófilos: los hematíes son normales en el frotis. Son características de los fallos

medulares primarios (aplasia medular, aplasia de células rojas puras). También se observan en la mayoría de las enfermedades inflamatorias e infecciosas crónicas, así como en las neoplasias que no cursan con hemorragias ni invasión medular.

- Con poiquilocitosis y dacriocitos. Éste es el tipo de anemias de la mielofibrosis con metaplasia mielóide, síndromes mielodisplásicos, carcinomas que infiltran la médula ósea y leucemias (mieloitosis).

Anemias macrocíticas (VCM ≥100 fl)

La macrocitosis se observa en las anomalías de la maduración nuclear y en hemólisis graves con reticulocitosis extrema. La morfología de los macrocitos es orientativa desde el punto de vista etiológico:

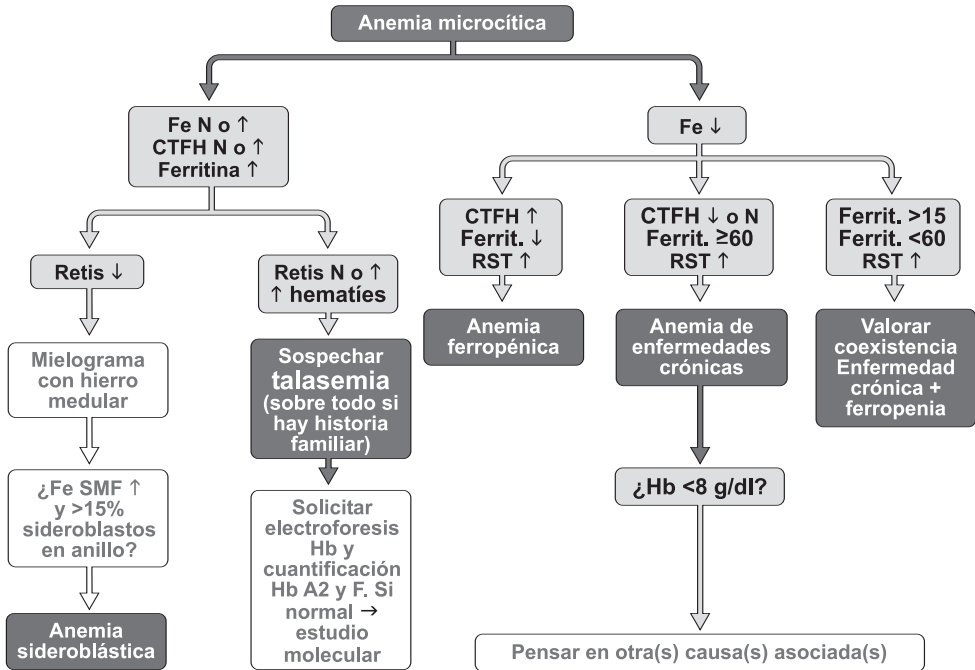


Fig. 7. Algoritmo diagnóstico de las anemias microcíticas.

Fe: hierro sérico; CTFH: capacidad total de fijación de hierro; RST: receptor soluble de la transferrina; N: normal; Hb: hemoglobina.

- Macroцитos ovales de gran tamaño: en anemias megaloblásticas.
- Macroцитos redondos: en hepatopatías crónicas, síndromes mielodisplásicos, hipotiroidismo, reticulocitosis y tratamiento con citostáticos.

En las figuras 7, 8 y 9 se exponen diferentes algoritmos diagnósticos que pueden ser útiles, a partir de la clasificación morfológica de las anemias.

Mecanismo etiopatogénico

Las anemias pueden clasificarse por el mecanismo patogénico, lo que nos

permite comprender el proceso de enfermedad en términos cinéticos. Como puede verse en la tabla III, se consideran dos grandes grupos en función del mecanismo patogénico predominante: las anemias por defecto en la producción, también denominadas "arregenerativas", que cursan con reticulocitos bajos, y las anemias por exceso de destrucción o pérdidas, llamadas "regenerativas", que cursan con reticulocitos elevados. Conviene resaltar que algunas anemias tienen un componente mixto o poco definido. Así, en la hemoglobinuria paroxística nocturna, aunque predomina el componente hemolítico, el trastorno básico afecta a la célula madre o *stem*.

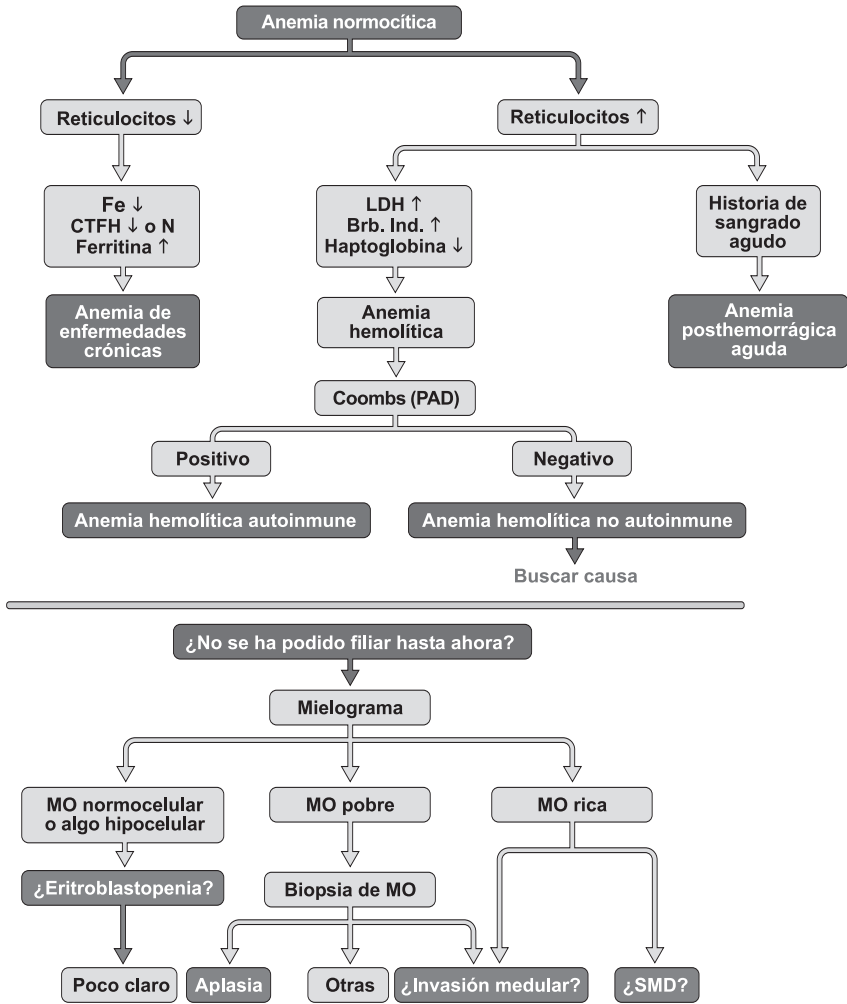


Fig. 8. Algoritmo diagnóstico de las anemias normocíticas.

B12: vitamina B12; Brb. Ind.: bilirubina indirecta; CTFH: capacidad total de fijación de hierro; Fe: hierro sérico; FI: factor intrínseco; Hb: hemoglobina; LDH: lactatodeshidrogenasa sérica; MO: médula ósea; N: normal; PAD: prueba antiglobulina directa; RST: receptor soluble de la transferrina; SMD: síndromes mielodisplásicos; SMF: sistema mononuclear fagocítico; VCM: volumen corpuscular medio.

TRATAMIENTO DE LAS ANEMIAS

El tratamiento de las anemias debe enfocarse a su etiología. El tratamien-

to, de la enfermedad subyacente, si la hubiere, o la administración del hematínico, cuya deficiencia se ha objetivado, es la terapia de elección.

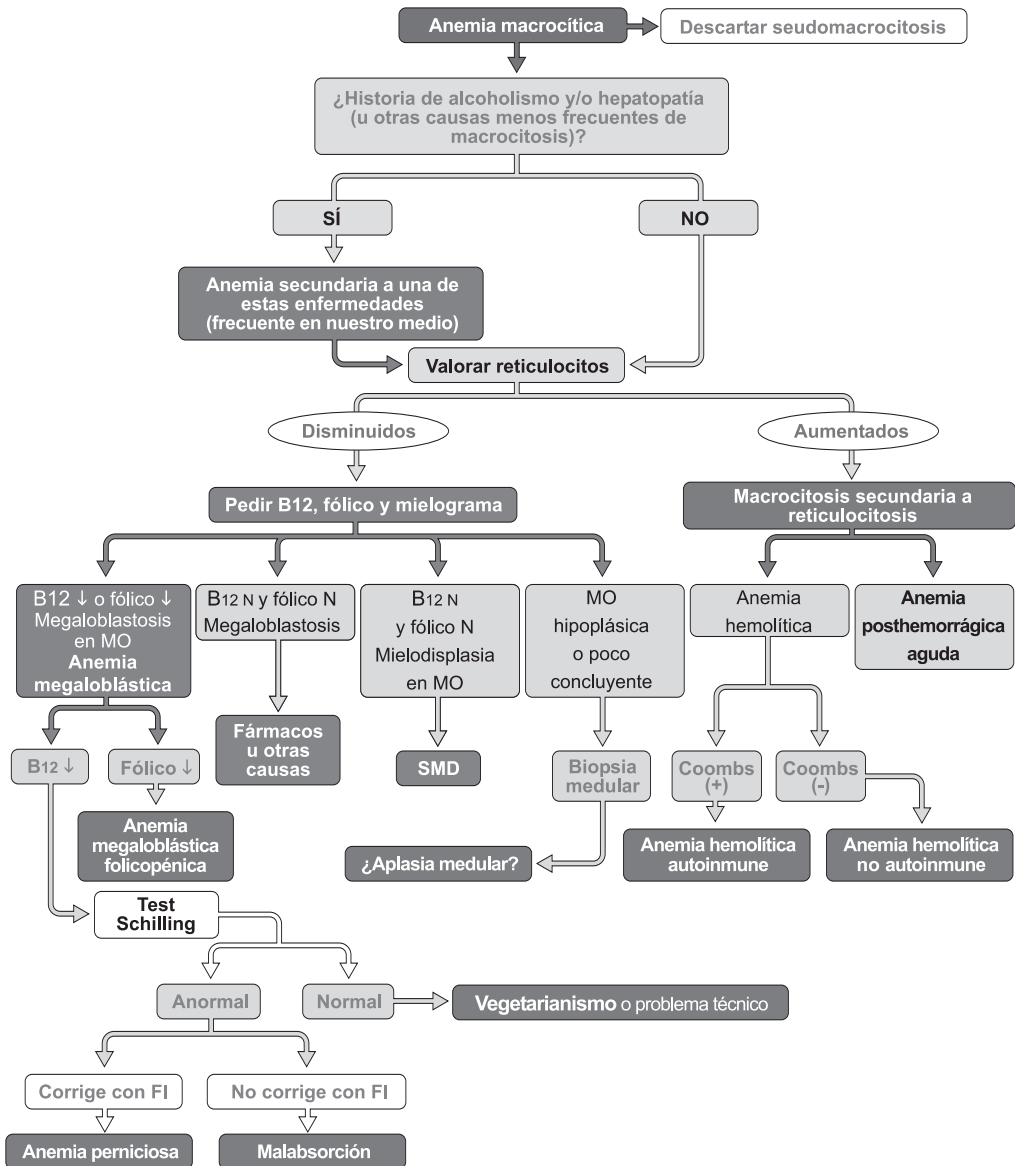


Fig. 9. Algoritmo diagnóstico de las anemias macrocíticas.

FI: factor intrínseco; MO: médula ósea; SMD: síndromes mielodisplásicos; N: normal.

Tabla III. Clasificación etiopatogénica de la anemias

Anemias arregenerativas o “centrales” (producción disminuida)		
	Etiología	Patologías: anemias
* Alteración de célula madre (insuficiencia medular):	- Cuantitativas:	Selectivas Globales
	- Cualitativas:	Congénitas Adquiridas
* Por desplazamiento:	Infiltración tumoral	Mieloptísica
* Déficit y/o trastornos metabólicos de factores eritropoyéticos (anomalías madurativas):	Déficit de ácido fólico o vitamina B12 Déficit de hierro Hormonas	Megaloblástica Ferropénica. Bloqueo macrófágico (enfermedad crónica) Anemia sideroblástica Eritropoyetina (enf. renal) Hormonas tiroideas Andrógenos Corticoides
Anemias regenerativas o “periféricas” (destrucción aumentada o pérdidas)		
* Hemólisis:	- Por anomalías intrínsecas o corpusculares	Membranopatías Enzimopatías Hemoglobinopatías
	- Por anomalías extrínsecas o extracorpúsculares	Agentes tóxicos Agentes infecciosos Causas mecánicas Inmunológicas Hiperesplenismo
		Esferocitosis, eliptocitosis Hemoglobinuria paroxística nocturna Por déficit G6PDH, PK Porfirias Drepanocitosis Talasemias
		Físicos, químicos (venenos) Bacterianos, parásitos Válvulas, prótesis, micoangiopatías Inmunohemolíticas por anticuerpos, fármacos Activación del SMF

G6PDH: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; PK: pirovatocinasa; SMF: sistema mononuclear fagocítico.

La transfusión sanguínea es un tratamiento sintomático, indicado en las anemias por hemorragia aguda que afectan al estado hemodinámico del paciente, o en aquéllas refractarias al tratamiento con hematínicos. El paciente con anemia crónica asintomática nunca debe ser transfundido por lo que el uso de la transfusión queda relegado, y siempre como concentrado de hematíes, a pacientes sintomáticos, con anemia progresiva,

y en los que los beneficios esperados justifiquen los riesgos de toda transfusión, de sangre o hemoderivados.

Si el paciente, como consecuencia de la anemia, desarrolla una insuficiencia cardiaca congestiva, debe ser tratado adecuadamente con reposo y diuréticos.

En algunos tipos de anemia está indicado el uso de eritropoyetina recombinante, como en la anemia de la insuficiencia renal.

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO Y OTRAS ANEMIAS MICROCÍTICAS

***Por el Dr. L. Escribano,
Dr. I. Álvarez,
Dr. J. M.^a Moraleda**

Ferropenia y anemia ferropénica. Anemia de la enfermedad crónica. Anemia sideroblástica. Porfirias.

FERROPENIA Y ANEMIA FERROPÉNICA

La ferropenia se entiende como una alteración en el balance del hierro (Fe), de cualquier etiología, que conduce a un déficit del mismo con la alteración consiguiente de todos los sistemas metabólicos en los que interviene.

En este capítulo, hablaremos de la deficiencia de Fe con o sin anemia (criterio de anemia según la Organización Mundial de la Salud [OMS]: hemoglobina [Hb] <14 g/dl en el varón o 12 g/dl en la mujer), de su diagnóstico y del tratamiento desde un punto de vista real y considerando, en cada momento, la relación coste-beneficio.

Para facilitar su comprensión, a continuación se exponen los aspectos más relevantes del balance fisiológico del Fe.

Metabolismo del hierro (fig. 1, tabla I)

Un varón de unos 70 kg de peso tiene 3-4 g de Fe corporal total, una

mujer de unos 60 kg tiene alrededor de 2,3 g. La gran mayoría de este Fe está dentro de las células y su distribución, representada en la figura 1, es como sigue:

- El Fe de la Hb: el 65% del Fe en el organismo está en el grupo hemo de la Hb (implicada en el transporte de oxígeno), mientras que un 4-6% se dispone en la mioglobina (implicada en el almacenamiento de oxígeno) y en otras enzimas tisulares (citocromos, catalasas), fundamentales en la activación del oxígeno en las oxidaciones biológicas.
- El Fe de los depósitos o de reserva: supone el 25-30% restante. Se encuentra almacenado en forma de ferritina y hemosiderina en los macrófagos del bazo, del hígado y de la médula ósea, y en las células parenquimatosas hepáticas. En el varón, el Fe almacenado es de 1 g, mientras que en la mujer oscila desde 0 hasta 500 mg.

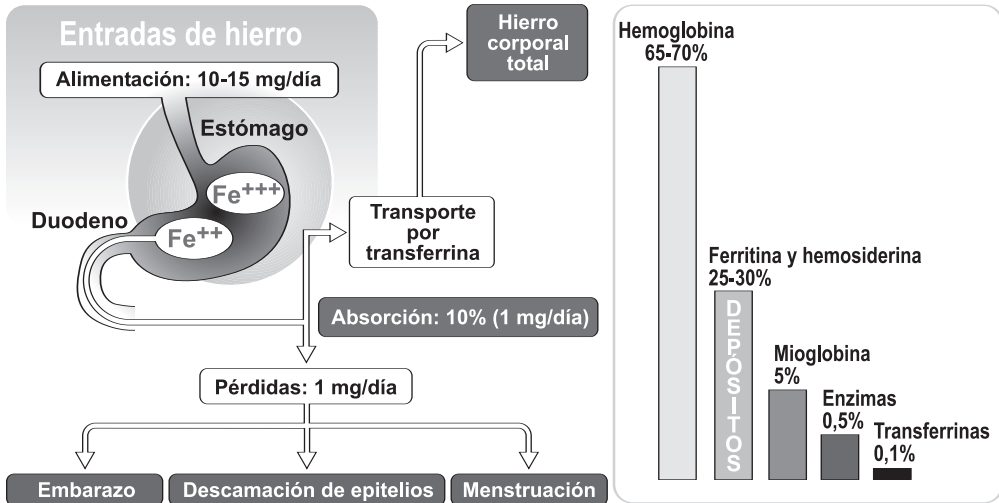


Fig. 1. Metabolismo del hierro.

La ferritina es un complejo hidrosoluble de Fe y una proteína, la apoferritina. Constituye una reserva de Fe asequible que puede utilizarse en caso de necesidad para la síntesis del grupo hemo. Está constituida por una concha esférica (apoferritina), que contiene un 30% de su peso en Fe, en forma de hidróxido férrico, en una cavidad central. La ferritina puede contener hasta 45.000 átomos de Fe.

La hemosiderina es una proteína muy similar a la ferritina, pero su contenido en Fe es mucho más alto. Está constituida por agregados heterogéneos de Fe, componentes lisosomales y otros productos de la digestión intracelular. Es la principal forma de depósito de Fe en el cuerpo, aunque el Fe de la hemosiderina es más difícil de movilizar para uso metabólico.

El Fe plasmático existe en cantidades mínimas en plasma y en líquidos extracelulares, unido a la transferrina, una betaglobulina sintetizada principalmente en el hígado que tiene la misión de

transportar Fe, mantenerlo hidrosoluble y liberarlo en los tejidos. Una molécula de transferrina liga firmemente dos moléculas de Fe (Fe^{+++}), y lo transporta desde las células de la mucosa intestinal, bien hasta los eritroblastos de la médula ósea para su incorporación al hemo o a los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico, donde queda depositado para su posterior utilización.

Los niveles de transferrina en plasma oscilan entre 170 y 290 mg/dl, pero habitualmente se determina su capacidad para fijar o transportar Fe (CFT).

Cuando comparamos la capacidad de fijación total (CFT) de transferrina (valor normal 250-370 μ g/dl) con la concentración sérica de Fe (valor normal 40-150 μ g/dl), obtenemos una estimación del porcentaje de transferrina que está saturada: es el índice de saturación (IS), cuyo valor normal oscila entre el 20% y el 45%.

En condiciones normales, existe un balance equilibrado entre pérdidas y absorción de Fe y, dado que el Fe del

Tabla I. Metabolismo del hierro (Fe)

Aporte	Absorción	Transporte	Distribución	Eliminación
10-15 mg/día	1 mg día como Fe ⁺² en duodeno	Transferrina: - β-globulina	- Hb: 65%	- 1 mg/día
Forma orgánica (hemo): carne cruda, hígado	Favorecida por: - Ácidos: CIH, vitamina C - Azúcares	- t _{1/2} 8-10 días - Índice de saturación: 35% en condiciones normales	- Ferritina y hemosiderina: 30%	- Heces, orina, piel, uñas, cabellos, menstruación
Forma inorgánica (no hemo): carne, pescado, legumbres, terapia con Fe	Disminuida por: - Alcalis - Fosfatos - Fitatos - Polifenoles	- Aumento en ferropenias	- Mioglobina: 4% - Enzimas: 0,5% - Transferrina: 0,1%	

CIH: ácido clorhídrico; Hb: hemoglobina.

organismo continuamente se está reutilizando, tanto la captación como la pérdida diaria de Fe son pequeñas (figs. 1 y 2). En un sujeto sano, el balance de Fe se establece de modo que, con la absorción de Fe de la dieta, las pérdidas queden compensadas y, además, se acumule en los depósitos hasta 2.000 mg a lo largo de la vida. En las mujeres, la mayor parte de este Fe de depósito se acumula después de la menopausia.

Las pérdidas diarias de Fe por desca-mación de células desde el intestino, el tracto urinario y la piel son aproximadamente de 1 mg en el varón y de 1,5 mg en la mujer (teniendo en cuenta las pérdidas menstruales). Solamente se pierden cantidades significativas de Fe cuando hay hemorragias, y es fácil estimarlas si tenemos en cuenta que 2 ml de sangre contienen 1 mg de Fe.

La dieta normal contiene Fe en cantidad superior al necesario, aproximadamente 7 mg de Fe por cada

1.000 cal, del que se absorben entre el 5% y el 10%.

La absorción del Fe se realiza en la mucosa del duodeno, pero para ello necesita estar en forma reducida (Fe⁺⁺). Dado que la mayoría del Fe no hemínico de la dieta está en forma férrica (Fe⁺⁺⁺), en las vellosidades en cepillo del enterocito existe una enzima llamada "ferroreductasa", que lo transforma a su forma ferrosa y sólo así puede penetrar en el citoplasma de la célula a través de una proteína transportadora llamada "DMT-1" (*divalent metal transporter 1*). Para esta maniobra se necesitan protones, que aporta el ácido del estómago. Es por ello que los antiácidos interfieren en la absorción del Fe. Por igual motivo, diferentes sustancias (oxidantes o reductoras) pueden modificar la absorción del Fe no hemínico. Los ácidos orgánicos (vitamina C, ácido cítrico, láctico) y los azúcares (sorbitol, fructosa) son potenciadores de la absorción

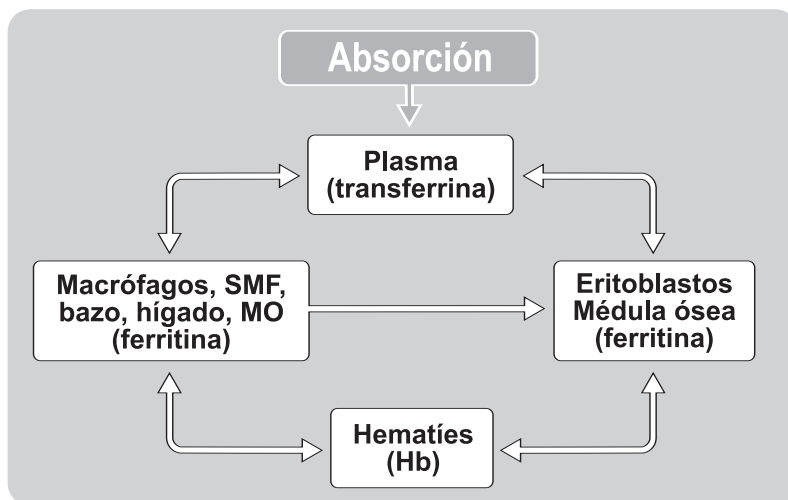


Fig. 2. Circuito cerrado del hierro una vez que se absorbe en los diferentes compartimentos. Hb: hemoglobina; MO: médula ósea; SMF: sistema mononuclear fagocítico.

del Fe no hemo, mientras que los antiácidos, polifenoles (té, café) y fitatos (cereales y fibras) tienen efectos inhibitorios en la absorción del Fe.

Una vez en el interior del enterocito, el Fe se deposita en la célula para ser posteriormente eliminado en la descamación fisiológica en la luz intestinal, o pasa a la sangre para ser utilizado, según las necesidades. El transporte del Fe desde el enterocito a la sangre se realiza a través de la ferroportina, una proteína transportadora situada en la membrana basolateral. La ferroportina es mantenida en la membrana basal por la hephaestina, una ferroxidasa que transforma el Fe en forma férrica para incorporarlo a la transferrina. El complejo transferrina Fe⁺⁺⁺ llega a la red capilar, desde donde se distribuye a los eritoblastos y macrófagos de la médula ósea para ser usado en la eritropoyesis (fig. 3).

Los precursores eritroides y otras células con alta necesidad de Fe tienen un elevado número de receptores para la transferrina en su superficie. Así, los eritoblastos pueden tener hasta 800.000 receptores de transferrina por célula, mientras que los eritrocitos maduros carecen de ellos. El receptor de la transferrina es una proteína de la membrana celular que puede identificarse mediante el anticuerpo monoclonal CD71 y que tiene una alta afinidad para la transferrina diférrica. Una vez que el ligando (Tf-Fe) se une al receptor, todo el complejo se invagina y forma un endosoma. La acidificación del endosoma permite el desacoplamiento del Fe, que queda libre para incorporarse a las mitocondrias en la síntesis del hemo. La transferrina sin Fe (apotransferrina) y el receptor quedan en la vesícula y son transportados de nuevo a la membrana, donde se libera la apotransferrina para ser reutilizada,

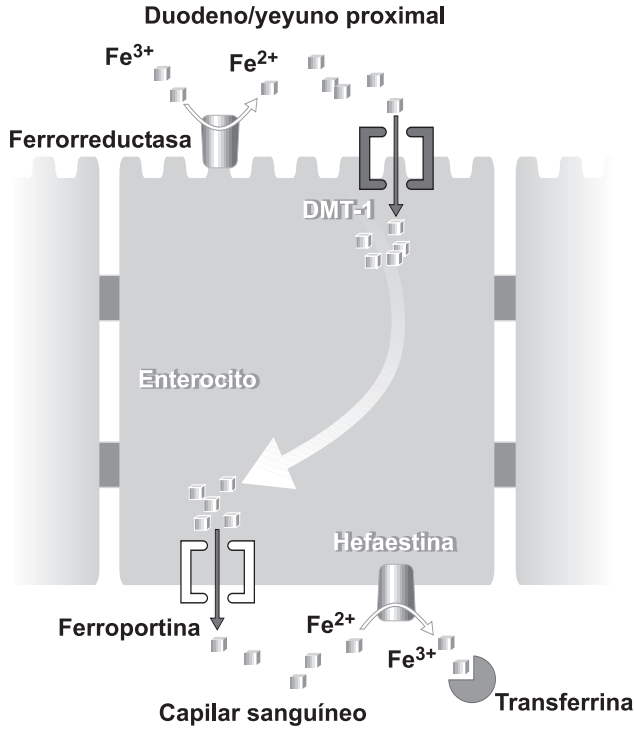


Fig. 3. Absorción del hierro (Fe) en la mucosa duodenal.

y el receptor queda anclado en la superficie (fig. 5, capítulo 1). El receptor sérico de la transferrina es un fragmento proteolítico que contiene la porción extracelular de la molécula, y sus niveles están en proporción con la actividad eritropoyética.

Cuando los hematíes se hacen viejos, los macrófagos del bazo y del hígado los fagocitan y se encargan de reciclar el Fe de la Hb. El Fe es transportado a través de la ferroportina situada en la membrana de los macrófagos, al exterior de la célula, donde se une a la transferrina, y pasa a formar parte del grupo circulante para volver a ser utilizado.

Dado que las pérdidas de Fe son relativamente fijas, el organismo regula el contenido de Fe corporal modulando la cantidad que se absorbe a nivel de la mucosa intestinal. Aunque no es del todo conocido, este mecanismo (mucosa inteligente) parece dependiente de la hepcidina, una proteína de 25 aminoácidos producida en el hígado, que inactiva a la ferroportina de la membrana basal del enterocito, impidiendo el paso del Fe a la circulación y favoreciendo su eliminación con el recambio de la mucosa intestinal. La hepcidina regula también la liberación del Fe almacenado en los macrófagos que tam-

bién utilizan la ferroportina para transportar el Fe fuera del citoplasma. La síntesis de hepcidina se incrementa en la sobrecarga de Fe y en los procesos inflamatorios, mientras que disminuye en los estados de deficiencia de Fe. Además de la hepcidina, existen otros factores locales que influyen en la absorción, como el grado de solubilidad del Fe en la luz intestinal o la velocidad del tránsito.

En conjunto, la homeostasis del Fe es un complejo mecanismo que requiere un control meticoloso de la absorción intestinal del mismo, su utilización eficaz en la eritropoyesis, un reciclaje adecuado de los eritrocitos viejos o dañados, y el depósito controlado del Fe en los macrófagos y hepatocitos (fig. 2).

Exploración del metabolismo del hierro

Las técnicas de laboratorio más frecuentemente utilizadas para el estudio del metabolismo del Fe son las siguientes:

- **Sideremia:** capacidad de fijación de la transferrina e IS de la transferrina (fig. 4). La sideremia está influenciada por múltiples factores que conviene tener en cuenta en su valoración. Así, tiene variaciones fisiológicas a lo largo del día (aumenta por la mañana, disminuye por la noche), se incrementa durante el tratamiento con quimioterapia y se reduce cuando existen procesos inflamatorios o neoplásicos. En estas circunstancias, el descenso del Fe puede simular una ferropenia inexistente. Antes de realizar la sideremia, los pacientes deben estar al

menos 24 h sin medicación oral de Fe o varias semanas si se ha administrado Fe parenteral.

- **Ferritina sérica:** la concentración de ferritina sérica se correlaciona adecuadamente con los depósitos de Fe, por lo que es el mejor método indirecto para la valoración de los mismos. También tiene una buena correlación con el IS de la transferrina. Determinadas enfermedades, como los procesos inflamatorios o neoplásicos, producen un aumento de la ferritina sérica, al comportarse ésta como un reactante de fase aguda, por lo que en estos casos su interpretación puede ser errónea. La ferritina también aumenta tras el tratamiento oral o parenteral con Fe y en situaciones patológicas de acúmulo excesivo (hemocromatosis).
- **Receptor soluble de la transferrina:** es un índice indirecto útil de la actividad eritropoyética.
- **Aspirado medular con recuento de sideroblastos:** la tinción de Perls coloreada de azul los gránulos de hemosiderina, lo que permitirá evaluar directamente los depósitos de Fe en el sistema mononuclear fagocítico (SMF) y el porcentaje de sideroblastos (normal: 30-50%).

Incidencia y etiología de la ferropenia

La ferropenia es la causa más frecuente de anemia en el mundo (afecta aproximadamente a 500 millones de personas), particularmente a las mujeres y a los niños.

La incidencia del déficit de Fe en España puede estimarse en un 20% de las mujeres en edad fértil y entre el 10% y el 15% de los adolescentes. La

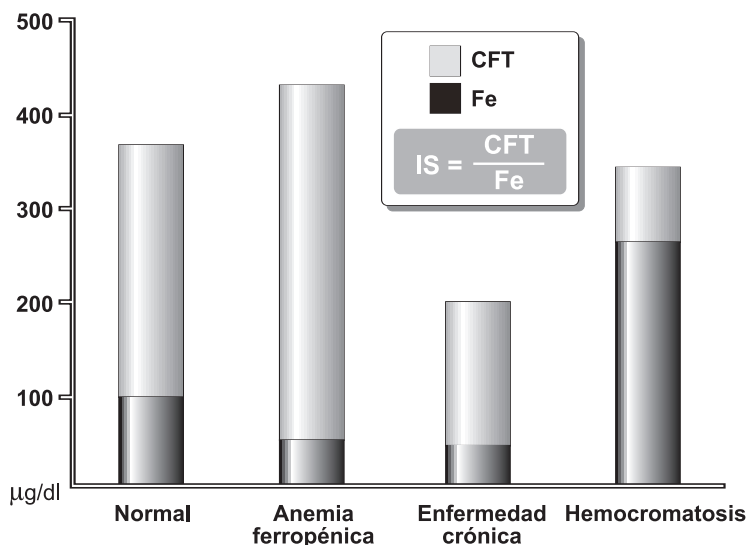


Fig. 4. Sideremia. Capacidad de fijación total (CFT) índice de saturación (IS) en diferentes situaciones. Fe: hierro.

frecuencia en recién nacidos prematuros e hijos de madres con ferropenia es alta, aunque no se conocen datos exactos. En países en vías de desarrollo, el porcentaje puede alcanzar el 80% para los grupos de riesgo (tabla II).

Los factores etiológicos más relevantes de la ferropenia son los siguientes (tablas II y III):

- **Déficit de aporte en la dieta:** es la causa más frecuente en los países subdesarrollados en los niños. A la falta de ingesta se le suma la alta incidencia de parasitosis. En los países desarrollados se observa en dietas desequilibradas o en regímenes de adelgazamiento.
- **Disminución de la absorción del Fe:** pacientes gastrectomizados, con aclorhidria, infección por *Helicobacter pylori*, parasitosis, síndromes de malabsorción, esprúe,

enfermedad celiaca e ingesta de antiácidos e inhibidores de la bomba de protones.

- **Aumento de las necesidades del Fe:** recién nacidos, lactantes, adolescentes, embarazo.
- **Aumento de las pérdidas del Fe:**
 - Por hemorragias crónicas (es la causa más frecuente en adultos de países desarrollados):
 - a) Ginecológicas: hipermenorrea, metrorragias.
 - b) Digestivas: hemorragia digestiva alta (úlceras pépticas, esofagitis, varices, hernia de hiato); hemorragia digestiva baja (diverticulosis, angiodisplasia, carcinoma colorrectal, enfermedad inflamatoria, hemorroides).
 - c) Causadas por parásitos: anquilostoma duodenal, lamblisis.

- d) Otras: urológicas (hematuria), pulmonares (hemoptisis), vasculares (epistaxis, síndrome de Rendu Osler).
- La donación regular de sangre: a menos que se haga un tratamiento profiláctico con Fe.
- Hemólisis intravascular: hemólisis mecánicas, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Etapas evolutivas de la ferropenia. Anemia ferropénica. Características clínicas

El balance negativo de Fe (pérdidas que superan a los ingresos) determina una disminución progresiva de la canti-

dad total de Fe del organismo. En una primera etapa, se deplecionan los depósitos de Fe; cuando esto ha ocurrido, la eritropoyesis se hace deficiente en Fe y, finalmente, aparece la anemia ferropénica (tabla IV).

Como hemos visto previamente, múltiples enzimas y proteínas del organismo son dependientes del Fe, y la ferropenia provoca alteraciones en su función con la sintomatología correspondiente. Se entiende, por tanto, que en la clínica de la anemia ferropénica intervienen tres componentes: el derivado de la ferropenia, el síndrome anémico y el dependiente de la causa etiológica.

La ferropenia tisular determina los siguientes hallazgos clínicos:

Tabla II. Ferropenia en grupos de riesgo¹

Grupo de riesgo	Etiología	Actitud
Recién nacidos Prematuros	Repleción insuficiente de los depósitos en la etapa fetal	Suplementos de Fe aun sin cuantificación de la Ft
Recién nacidos de madres ferropénicas	Repleción insuficiente de los depósitos en la etapa fetal	Suplementos de Fe aun sin cuantificación de la Ft
Adolescentes	Aumento de necesidades, especialmente por la menstruación Dietas de adelgazamiento	Cuantificación de Ft Debería ser incluida en las revisiones periódicas en colegios e institutos ²
Mujeres en edad fértil	Menometrorragias, embarazo, lactancia	Cuantificación de Ft en intervalos variables según los valores basales ³⁻⁵

¹En opinión de los autores, la cuantificación de Ferritina (Ft) es el único método válido para realizar estudios epidemiológicos en grupos de riesgo. Su incidencia es mucho más alta que la de la anemia ferropénica y su repercusión clínica evidente. ²Al menos una vez. Si el valor es normal, se ha de repetir cada 2-3 años. Si es baja, se debe iniciar tratamiento con Fe oral. ³Al menos una vez; luego según los valores obtenidos. ⁴Se ha estimado que todas las mujeres que tienen unas pérdidas menstruales superiores a 80 ml por regla desarrollan un déficit de Fe. ⁵El consumo de Fe para el embarazo, el parto y la lactancia se ha estimado en 700 mg.

Fe: hierro; Ft: ferritina.

Tabla III. Factores etiológicos adicionales de ferropenia¹

Causa	Grupos de riesgo/comentarios	Estudios
Pérdidas hemorrágicas de origen digestivo ^{2,3}	<ul style="list-style-type: none"> – Mayor incidencia en varones adultos y mujeres posmenopáusicas – La causa más frecuente de ferropenia después de las pérdidas de origen ginecológico 	Panendoscopia oral, enema opaco con doble contraste, rectosigmoidoscopia, colonoscopia Ocasionalmente laparotomía exploradora asistida con endoscopia
Pérdidas hemorrágicas de origen urológico	Mayor incidencia por encima de los 50 años	Examen urológico completo
Pérdidas hemorrágicas de origen pulmonar	Mayor incidencia en varones	Examen del aparato respiratorio
Síndromes de diversa etiología	Causa más frecuente de lo esperado	Descartar gastritis, malabsorción atrófica, enfermedad celiaca, etc. Resecciones gástricas o de intestino delgado
Dieta inadecuada	Balace negativo de hierro	Especialmente en adolescentes
Hemólisis intravascular	Pérdida de hierro por destrucción eritrocitaria	Prótesis valvulares y otras anemias hemolíticas intravasculares Hemoglobinuria paroxística nocturna
Ferropenia de causa desconocida	Cualquier grupo	Todos los estudios negativos

¹Véase tabla II. ²La ferropenia como "signo de alarma" que permite el diagnóstico precoz de neoplasias potencialmente curables de tubo digestivo. ³Es imprescindible agotar todos los medios diagnósticos.

- *Retraso en el crecimiento, alteraciones del desarrollo psicomotor y menor rendimiento escolar en niños.*
- *Alteraciones neurológicas:* labilidad emocional, irritabilidad, cefa-

- lea, trastornos del sueño, ingesta de hielo (pagofagia), geofagia, almidón o barro (pica), parestesias, ataxia e incluso papiledema.
- *Cambios epiteliales:* atrofia de epitelios y de mucosas, estomatitis y

Tabla IV. Estados de deficiencia de hierro (Fe)

	Normal	Reducción depósito de Fe	Eritropoyesis deficiente en Fe	Anemia ferropénica
Hemoglobina	Normal	Normal	Normal-baja	Baja
VCM	Normal	Normal	Normal-baja	Disminuido
Fe sérico (µg /dl)	40-150	60-115	<60	<40
CFT (µg/dl)	250-370	360	390	410
Índice de saturación de la transferrina (%)	25-40	15-35	<15	<10
Ferritina (ng/ml)	20-400	<20	10	<10
Protoporfirina libre eritrocitaria (µl/dl)	<75	30	100	200
Depósito medular de Fe	+++	+++	0	0
% sideroblastos	30-50	30	<10	<10
ADE	11-15	Aumentado	Aumentado	Aumentado

ADE: amplitud de la distribución eritrocitaria; CFT: capacidad de fijación total; VCM: volumen corpuscular medio.

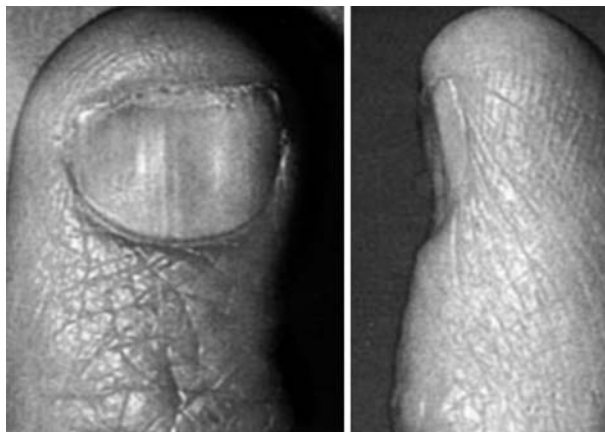
glositis con atrofia lingual y disfagia. La tríada ferropenia, glositis y disfagia se conoce como "síndrome de Plummer-Vinson" o "de Patterson-Kelly". No es rara la queilitis angular (rágades). Es usual la fragilidad de las uñas, que a veces se aplanan o incluso adquieren curvatura convexa (coiloniquia) (fig. 5). En niños no es rara la atrofia de la mucosa gástrica, así como malabsorción y la melena, que revierten tras el aporte de Fe. Se pueden producir también trastornos del endometrio, con oligoamenorrea o metrorragia, consideradas a veces como de

origen genital, pero que se regulan con el tratamiento con Fe.

La clínica del síndrome anémico derivada de la hipoxia tisular y sus mecanismos de compensación se han considerado en el capítulo 2. En resumen:

- *Sistema nervioso central*: cefalea, mareos, acúfenos, fotopsias, vértigo, falta de concentración.
- *Musculo-esquelético*: cansancio, debilidad, laxitud, calambres, dolor muscular.
- *Cardiocirculatorio*: disnea de esfuerzo, palpitaciones, soplos, síncope, dolor anginoso.
- *Piel y mucosas*: palidez.

Fig. 5. Uñas en vidrio de reloj (coiloniquia) en paciente con ferropenia.



Datos de laboratorio

- **Hemograma:** anemia microcítica hipocrómica con:
 - Disminución de Hb (<14 g/dl en el varón o 12 g/dl en la mujer) y del valor del hematocrito.
 - Volúmen corpuscular medio inferior a 80 fl.
 - Hemoglobina corpuscular media inferior a 27 pg.
 - Concentración de Hb corpuscular media: inferior a 30 gm/l.
 - Amplitud de la distribución eritrocitaria (ADE): superior al 15%.
 - Leucopenia discreta: en un pequeño porcentaje de pacientes.
 - Trombocitosis discreta: en pacientes con hemorragia activa o trombopenia en anemias muy graves.
- **Frotis de sangre periférica:** anisocitosis, microcitosis, hipocromía, dianocitosis, poiquilocitosis (con hematíes en forma de puro y dacriocitos).
- **Recuento de reticulocitos:** es bajo en relación con la gravedad de la anemia, y la crisis reticulocitaria se produce en cuanto se inicia el tra-

tamiento con Fe. Recientemente se ha indicado que la disminución del contenido de Hb de los reticulocitos (CHR) es un buen indicador de ferropenia.

- **Metabolismo del Fe:**
 - Disminución de la concentración de ferritina sérica inferior a 15 ng/ml.
 - Disminución del Fe sérico.
 - Aumento de la CFT de la transferrina.
 - Disminución del IS.
 - Elevación del receptor sérico de la transferrina.
- **Médula ósea:** hay ausencia de Fe en los macrófagos y disminución de los sideroblastos (<10%). También existe hiperplasia de la serie roja con deficiente hemoglobinización.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico se basa en los hallazgos de la historia clínica y en los datos de laboratorio expuestos en el apartado anterior. Es fundamental realizar un diagnóstico etiológico, teniendo presente que la causa más habitual de

anemia Fe es la pérdida crónica de Fe (tablas II y III). En la figura 7 del capítulo 2 se expone un algoritmo diagnóstico útil.

El diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica se establece con otras anemias microcíticas e hipocrómicas. Las entidades más frecuentes se exponen en la tabla V y son:

- **Anemia de la enfermedad crónica:** superponible morfológicamente a la anemia ferropénica en muchos casos. La ferritina sérica en estas enfermedades está elevada, siendo de utilidad en el diagnóstico diferencial el aumento desproporcionado de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en relación con el grado de anemia.
- **Rasgo talasémico:** morfológicamente comparte con la anemia ferropénica muchos datos, pero la dianocitosis, el punteado basófilo y la policromasia son más frecuentes en la talasemia. Un rasgo distintivo de éstas es la asociación de una microcitosis importante a un número elevado de hematíes, a pesar de existir una concentración de Hb baja. El Fe sérico y la ferritina sérica son normales o elevados. La ADE tiene un rango normal en el rasgo talasémico (talasemia menor), pero aumenta notablemente en las ferropenias y en otras talasemias. La cuantificación de Hb A2 establece el diagnóstico correcto. Cuando coexiste el déficit de Fe y el rasgo talasémico, la Hb A2 es normal y se precisa corregir el déficit de Fe para proceder después al diagnóstico de la talasemia.
- **Anemia sideroblástica:** el Fe y la ferritina están elevados. El estudio medular mostrará los típicos sideroblastos en anillo.

Tratamiento

En ningún caso está indicado iniciar un tratamiento con Fe por la mera sospecha de la deficiencia basada en el examen morfológico del frotis. Cuando la deficiencia de Fe está documentada y se ha determinado la causa de la misma, el tratamiento adecuado de la causa que motivó la deficiencia de Fe es un objetivo prioritario.

Simultáneamente, debe procederse al tratamiento sustitutivo por un periodo de tiempo que asegure, además de la normalización de la concentración de Hb, la repleción de los depósitos (tabla VI).

El control de la respuesta al tratamiento es fundamental, de forma que una falta de respuesta al mismo plantea:

- Error diagnóstico o existencia de una enfermedad adicional no tratada (inflamación, tumor, etc.).
- No realización del tratamiento por parte del paciente.
- Persistencia de la causa del balance negativo.

El Fe por vía oral es muy eficaz. Además, es la terapia más barata y de menor riesgo. Deben usarse preparaciones de Fe ferroso y evitar los complejos vitamínicos. Dado que existe una tolerancia muy personal a los diferentes preparados, debe elegirse la mejor tolerada por el paciente, para obviar en lo posible los efectos desfavorables, que, sobre todo en los primeros días, se presentan en forma de náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea y dolor epigástrico. Las sales ferrosas más utilizadas son el sulfato, el succinato y el gluconato ferroso.

Deben administrarse entre 50 y 200 mg de Fe elemental al día. En el caso del sulfato Fe⁺⁺, un comprimido de 200 mg

Tabla V. Diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas hipocrómicas

	Déficit de hierro	Anemia de la enfermedad crónica	Rasgo talasémico (α y β)	Anemia sideroblástica
VCM, HCM	Reducidos	Normales/bajos	Muy reducidos en relación con la anemia	Bajos en congénita VCM elevada en adquirida
Hierro sérico	Reducido	Reducido	Normal/elevado	Elevado
CFT	Elevada	Reducida	Normal	Normal
Índice de saturación	Reducido	Reducido	Elevado	Elevado
Ferritina sérica	Reducida	Normal/elevada	Normal/elevada	Elevada
Depósitos medulares de hierro	Ausentes	Presentes	Presentes	Presentes
Hierro en eritroblastos	Ausente	Ausente	Presente	En anillo
Electroforesis de hemoglobina (Hb)	Normal	Normal	\uparrow Hb A ₂ en tipo β	Normal

CFT: capacidad de fijación total; HCM: hemoglobina corpuscular media; VCM: volumen corpuscular medio.

es equivalente a 60 mg de Fe elemental. La dosis total de Fe ha de administrarse en tres o cuatro tomas separadas, con el estómago vacío para facilitar su absorción. Si la intolerancia es extrema, se puede dar con los alimentos, aunque la absorción será menor. El tratamiento con antiácidos dificulta la absorción del Fe. La dosis en niños es de 50-100 mg de Fe elemental al día. Es preciso avisar al paciente de que el tratamiento con Fe colorea de negro las heces.

La respuesta óptima implica una elevación de los reticulocitos y de 1 g de Hb/semana. El tratamiento debe proseguir al menos durante 3 meses para rellenar los depósitos, una vez

lograda la normalización de la concentración de Hb.

En situaciones fisiológicas de balance negativo de Fe (embarazo, lactancia, donación de sangre en mujeres) es aconsejable el tratamiento profiláctico (tabla VI).

La administración parenteral de Fe únicamente está justificada en:

- Intolerancia demostrada al Fe oral.
- Malabsorción.
- Duodeno yeyunectomía.
- Pacientes en los que por problemas psicológicos no estemos seguros de la realización de tratamiento.

La dosis total de Fe parenteral que debe inyectarse se calcula por la siguiente fórmula:

$$\text{dosis Fe (mg)} = 15 - \text{Hb (g/dl)} \times \text{peso (kg)} \\ \times 2,2 + 1.000$$

La vía intravenosa está contraindicada, a menos que sea imposible el uso oral. Debe diluirse el preparado en 250 ml de glucosa al 5% y administrarse en 6-8 h, con estrecha vigilancia durante los primeros 10 min de la infusión, ya

que pueden producirse reacciones anafilácticas graves. Tampoco son infrecuentes las flebitis.

La vía intramuscular se utiliza, en situaciones excepcionales, en inyección profunda lenta en el cuadrante superior externo de la nalga. La preparación recomendada para Fe intramuscular es el Fe-sorbitol-citrato, o el Fe-dextrano, que comienza con 1 ml (1 ml = 50 mg de Fe elemental) el primer día, para seguir con 2 ml/día. La vía intramuscular puede producir

Tabla VI. Profilaxis y tratamiento de la anemia ferropénica^{1, 2}

Grupo	Objetivo	Dosis
Recién nacidos prematuros o de madres ferropénicas	Profilaxis	Hierro oral según peso
Mujeres donantes de sangre	Profilaxis	Cantidad necesaria para recuperar los 200 mg de hierro de cada donación
Déficit de hierro sin anemia	Tratamiento	30 a 50 mg de hierro elemental/día hasta la normalización de la ferritina
Anemia ferropénica	Tratamiento	100 mg/día de hierro elemental. Una vez normalizada la hemoglobina, 30-50 mg/día hasta la normalización de la ferritina
Contraindicación de ferrotterapia oral ³ o intolerancia ⁴	Tratamiento	Hierro intravenoso (hierro sacarosa [Venofer®] o gluconato de sodio) ⁵ Hierro intramuscular (hierro sorbitol o hierro dextrano) ⁶

¹Emplear hierro de liberación normal (sulfato, gluconato, etc.). Si se utilizan preparados de liberación sostenida, debe considerarse que: 1 la absorción puede no ser adecuada por liberación insuficiente o 2 en el caso de que el preparado se comporte como de liberación normal y su contenido de hierro sea alto (por ejemplo, 105 mg), la liberación masiva puede dar lugar a intolerancia grave. ²Se debe buscar un equilibrio entre la dosis de hierro, la tolerancia y la toxicidad. No debe infravalorarse la posible toxicidad del hierro tanto por la generación de radicales libres como por la toxicidad local en el tubo digestivo al eliminarse un gran porcentaje del hierro administrado por vía oral. ³Procesos inflamatorios del tubo digestivo (Crohn, colitis ulcerosa, proctitis), gastritis aguda y úlcus en actividad. ⁴Se ha observado intolerancia marcada en pacientes con *H. pylori*. ⁵Venofer® es el único preparado comercializado actualmente en España. ⁶Debe emplearse en situaciones excepcionales.

Nota importante: el coste de un tratamiento de 6 meses con una dosis diaria de 100 mg de hierro elemental es: 1sulfato ferroso: 5,4 ; 2Ferrimanitol: de 74,94 a 117,38 ; 3proteinsuccinilato de hierro 166,06 ; 4ferroglicina sulfato gotas 6,96 , y 5ferroglicina sulfato cápsulas: 25,2 .

coloración de la piel en el lugar de la inyección, adenopatías locales y dolores articulares.

En personas en las que la gravedad de la anemia plantee riesgos vitales (isquemia miocárdica, daño cerebral o de otros órganos vitales), puede estar indicada la transfusión de hematíes, teniendo en cuenta que es la terapéutica más cara y de más alto riesgo para el paciente.

ANEMIA DE LA ENFERMEDAD CRÓNICA

Los pacientes con enfermedades tumorales, inflamatorias o infecciosas crónicas tienen generalmente una anemia moderada (8-10 g de Hb), cuya similitud de clínica y de datos de laboratorio hace que se la denomine genéricamente "anemia de las enfermedades crónicas".

Es la causa más común de anemia después del déficit de Fe, particularmente en pacientes hospitalizados.

La etiología más frecuente es:

- *Neoplasias*: carcinoma, linfoma, mieloma, sarcoma.
- *Enfermedades inflamatorias crónicas*:
 - Infecciosas crónicas: tuberculosis, abscesos pulmonares, osteomielitis, endocarditis, etc.
 - No infecciosas: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, tiroiditis, hepatitis, vasculitis.

Fisiopatología

La anemia de la enfermedad crónica es "multifactorial", es decir, resulta de la combinación de múltiples factores, entre los que cabe destacar:

- Eritropoyesis disminuida por producción insuficiente de eritropoyetina (EPO; principal mecanismo en insuficiencia renal crónica) o de otros factores (hormonas tiroideas, andrógenos, etc.), o bien por disminución en la respuesta a los mismos.
- Bloqueo del hierro en sistema mononuclear-fagocítico que impide su utilización por los precursores eritropoyéticos de la médula osea y fijación del Fe a los depósitos hísticos (principal mecanismo en la anemia de trastornos crónicos).
- Acortamiento de vida media de hematíes por aumento en la actividad eritrofagocitaria (mecanismo extracorpúscular). Influyen factores, tanto mecánicos como metabólicos (retención de productos nitrogenados, hiperesplenismo, etc.) que reducen la vida media eritrocitaria a unos 65-70 días.

El episodio inicial (infección, tumor, disregulación inmune) provoca una activación de los linfocitos T CD3+ y de los monocitos, que, a su vez, liberan una amplia gama de citocinas (interferón gamma [IFN- γ] por las células T, y factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interleucina [IL], IL-6 e IL-10 por monocitos), que son las mediadoras de la fisiopatología de la anemia:

- La IL-6 y el lipopolisacárido microbiano estimulan la secreción hepática de la hepcidina, que inhibe la absorción duodenal del Fe.
- El IFN- γ aumenta la expresión del DMT-1 en los macrófagos, estimulando el transporte intracelular de Fe⁺⁺.

- La IL-10 aumenta la expresión del receptor de la transferrina y la incorporación del Fe a los monocitos y macrófagos.
- Los macrófagos activados fagocitan y degradan los eritrocitos senescentes, reciclando el Fe, un proceso que está estimulado por el IFN- γ , que daña los hematíes y activa los macrófagos.
- El IFN- γ y los lipopolisacáridos disminuyen la expresión de la ferroportina 1, un transportador de Fe de los macrófagos, lo que inhibe la exportación de Fe desde los macrófagos, un proceso en el que también interviene la hepcidina.
- Paralelamente, el IFN- γ , la IL-1, IL-6 e IL-10 inducen la expresión de ferritina y estimulan el depósito y almacenamiento del Fe dentro de los macrófagos.
- Todos estos mecanismos llevan a una disminución de Fe en la circulación y, por tanto, a su falta de disponibilidad para los precursores eritroides.
- Además, el TNF- α y el IFN- γ inhiben la producción de EPO en el riñón, y estas dos, junto con la IL-1, inhiben directamente la proliferación de los eritroblastos.
- Finalmente, la baja disponibilidad de Fe y la disminución de la actividad biológica de la EPO ocasionan una inhibición de la eritropoyesis y el desarrollo de la anemia.

Clínica

Las manifestaciones clínicas de estos pacientes son las de la enfermedad subyacente, como síndrome constitucional, fiebre y otros síntomas

específicos del trastorno de base, por lo que es difícil determinar en los mismos en qué medida la anemia contribuye a la sintomatología. La gravedad de la anemia está estrechamente relacionada con la actividad de la enfermedad.

Datos de laboratorio

Desde el punto de vista morfológico, es una anemia normocítica y normocrómica cuando es moderada (Hb 8-11 g/dl), y microcítica e hipocrómica cuando es más grave (Hb <8 g/dl). El índice de reticulocitos suele ser bajo en relación con el grado de anemia, aunque a veces es normal.

Muy útil para el diagnóstico es el estudio del metabolismo del Fe, que establecerá la diferencia con la anemia ferropénica (tabla V):

- Concentración de ferritina sérica: normal o aumentada (>30 μ g/ml).
- Concentración de Fe sérico: baja.
- Capacidad de fijación de la transferrina: baja o normal.
- IS: disminuido.
- Receptor soluble de la transferrina: normal.
- Cociente receptor soluble de la transferrina/logaritmo de la ferritina: bajo (<1).
- Médula ósea: Fe en los macrófagos aumentado, sideroblastos disminuidos, relación mieloeritroide normal (3:1).

Tratamiento

El único tratamiento adecuado es el de la enfermedad subyacente (tabla VII). Está contraindicado el realizado con Fe, porque puede agravar el atrapamiento de Fe en los depósitos. La

excepción a esta regla es la coexistencia del proceso crónico con ferropenia (por sangrado u otros factores), una circunstancia relativamente frecuente. Antes de iniciar la ferroterapia es necesario confirmar el déficit de Fe. Además de los hallazgos clínicos, estos casos se caracterizan por tener unos niveles de ferritina sérica intermedios (30-100 ng/ml), una disminución del CHr y un aumento del cociente receptor soluble de la transferrina-logaritmo de la ferritina mayor de 2. También deben investigarse deficiencias asociadas de otros factores como ácido fólico y vitamina B12, y reponerlas en su caso.

La transfusión de concentrado de hematies no está indicada salvo en la anemia grave muy sintomática. En casos muy concretos de pacientes que la presenten, que precisen transfusiones frecuentes y que tengan bajos niveles de EPO, puede indicarse el uso de EPO humana recombinante (EPO, 100-150 U/kg subcutánea o intravenosa, tres veces en semana) con el objetivo de evitar transfusiones y la sobrecarga correspondiente de Fe. El tratamiento con EPO en estos pacientes debe ser en periodos cortos y monitorizando la eficacia con los niveles de Hb, hasta un máximo de 12 g/dl.

Una situación especial es la de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), en los que el tratamiento con EPO está claramente indicado basándose en la fisiopatología de la enfermedad. La respuesta en estos casos es superior al 80% de los pacientes, aunque el tratamiento no está exento de complicaciones (hipertensión arterial, mayor riesgo de trombosis, etc.). La administración de EPO debe ir acompañada de suplementos de Fe para ser eficaz. En la tabla VIII se exponen los detalles de esta terapia.

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

Son un grupo heterogéneo de anemias, con diversa patogénesis y pronóstico. Todas ellas comparten el defecto en la síntesis de hemo (fig. 6), lo que provoca el acúmulo de Fe en forma de gránulos de ferritina en las mitocondrias perinucleares de los eritroblastos, y ocasiona una eritropoyesis ineficaz. En las tinciones para Fe (tinción de Perls) de los frotis de médula ósea, aparecen en torno al núcleo de los eritroblastos los gránulos de ferritina, que forman un anillo parcial o completo (fig. 7); son los sideroblastos en anillo.

Hay dos grandes grupos de anemia sideroblástica (tabla IX).

Anemia sideroblástica congénita

En la mayoría de los casos, se trata de mutaciones que afectan al gen *ALA-2* que sintetiza la enzima delta aminolevulínico sintetasa, que cataliza la primera etapa de la síntesis de protoporfirina junto con su cofactor la piridoxina o vitamina B6 en los precursores eritroides (fig. 6). El gen *ALA-2* se localiza en el cromosoma X, k estas enfermedades se heredan ligadas al cromosoma X. Mucho más raras son las mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial y otras alteraciones que tienen herencia autosómica o recesiva.

- En sangre periférica es una anemia microcítica hipocrómica. El índice de reticulocitos es bajo. En el frotis de sangre periférica puede observarse una doble población microcítica y normocítica.
- El Fe sérico está elevado.
- En la médula ósea hay un aumento del Fe en macrófagos, sideroblastos en anillo, así como hiperplasia

Tabla VII. Tratamiento de la anemia de la enfermedad crónica

No existe un tratamiento específico, por lo que debe dirigirse a la corrección del trastorno subyacente	
Corrección de déficits	Ácido fólico, vitamina B12 y hierro
Transfusión de concentrados de hematíes	Sólo en pacientes sintomáticos con escasa reserva cardiopulmonar, en caso de cirugía mayor, complicaciones hemorrágicas y en protocolos de pretrasplante renal
Diálisis crónica ¹ renal	La diálisis aminora los síntomas de la anemia, pero raramente la resuelve por completo
Tratamiento hormonal	Según déficit específico ²
rHuEPO	Véase texto

¹Suplementos de hierro en diálisis: indicación: deficiencia absoluta o relativa de hierro (40% pacientes con eritropoyetina requieren suplementos de hierro). Hierro por vía intravenosa: tratamiento inicial → hierro sacarosa 100 mg x 8 diálisis sucesivas (dosis total 1 g), en todos los pacientes con ferritina <300 ng/ml; mantenimiento → cantidad de hierro necesaria para mantener la ferritina en límites normales. Hierro por vía oral: en prediálisis o en diálisis peritoneal → sulfato ferroso 1 comprimidos/12 h (200 mg de hierro elemental /día). ²Andrógenos: indicados en últimas etapas de insuficiencia renal crónica, sólo en varones sin antecedentes de cáncer de próstata y con concentración normal de antígeno prostático específico.

eritroide, con una importante eritropoyesis ineficaz.

El 50% de los pacientes responden parcialmente a dosis farmacológicas de vitamina B6 (piridoxina, 50-200 mg/día por vía oral). Las dosis más altas pueden producir neuropatía periférica. Los pacientes que no responden y requieren transfusiones de hematíes periódicas deben recibir también quelantes del Fe, para prevenir la hemocromatosis.

Anemia sideroblástica adquirida

- *Idiopática*: es la denominada "anemia refractaria con sideroblastos en anillo", cuyo estudio se incluye

dentro de los síndromes mielodisplásicos (véase capítulo 15).

- *Secundaria*: generalmente tras exposición a drogas o a tóxicos (tabla IX).

El hemograma suele mostrar una anemia moderada normocítica y normocrómica, o discretamente macrocítica (alcoholismo). El índice reticulocitario es bajo.

En el frotis de sangre periférica vemos una doble población, una constituida por hematíes microcíticos e hipocrómicos y otra población macrocítica.

La intoxicación por plomo (saturnismo) produce un bloqueo enzimático adquirido a diferentes niveles (ALA-des-

Tabla VIII. Tratamiento con eritropoyetina (EPO) (rHuEPO) en la insuficiencia renal crónica (IRC)

Indicaciones	Pacientes con IRC en diálisis ¹ y en caso de anemia grave de origen renal en pacientes con síntomas clínicos, no sometidos aún a diálisis.
Pauta inicial	50-150 UI/kg/semana subcutáneo ² (2.000 UI, 3 veces/semana) <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál debe de ser el punto de partida del tratamiento con EPO) → Hb <11 g/dl (prediálisis); posdiálisis se objetiva ↑1-2 g/dl • ¿Cuál es el objetivo óptimo?, y ¿hasta cuándo corregir? → Hb diana >11 g/dl o Hcto. >33% sin límite superior salvo en enfermedad cardiovascular y diabéticos; en ellos Hb 11-12 g/dl y Hcto. 33-36%
Efectos adversos ³	- Incrementos de presión arterial (hasta en el 30%), reacciones cutáneas, síntomas gripales, migrañas, convulsiones (excepcional), trombosis de la derivación y aumento de la creatinina y del fósforo
Resistencia a rHuEPO	- Incapacidad alcanzar Hb diana con dosis >300 U/kg/semana (20.000 rHuEPO U/semana) o dosis de mantenimiento superior a dicha cifra (si es vía intravenosa, la dosis umbral será e 400 U/kg/semana). - Causas de resistencia → déficit de hierro, pérdidas ocultas en heces, hiperparatiroidismo secundario, inflamación/infección/neoplasia, toxicidad por aluminio, otras

¹Aproximadamente, el 90% de pacientes en hemodiálisis responden al tratamiento con EPO. ²La vía subcutánea es la de elección en pacientes no sometidos a hemodiálisis; se utilizará la vía intravenosa en sujetos anticoagulados en hemodiálisis, cuando la dosis que precisen requiera volumen de infusión >1 ml y si precisan dosis altas por vía subcutánea. ³También existe riesgo de desarrollar aplasia pura de serie roja y potencial estímulo del crecimiento tumoral.

Hb: hemoglobina; Hcto.: hematocrito; IRN: insuficiencia renal crónica.

hidrasa, protoporfirinógeno oxidasa y ferroquelatasa). Los niveles de plomo en sangre y orina son elevados, y en esta última se hallan cifras altas de ALA y coproporfirina III.

Clínicamente, puede presentarse con cólicos abdominales, simulando una apendicitis y/o neuropatía periférica. Es característico en estos pacientes el hallazgo de una línea hiperpigmentada en las encías (ribete de Burton); también aparece un importante punteado basófilo en el frotis (precipitados de ácido ribonucleico [ARN] en los hematíes).

La médula ósea muestra grados variables de hiperplasia eritroide con aumento de los depósitos de Fe y sideroblastos en anillo, aunque en menor grado que las anemias sideroblásticas congénita y secundaria idiopática.

El tratamiento es eliminar la causa si se conoce. En general, todos los pacientes portadores de anemia refractaria precisan un tratamiento transfusional de soporte. En el alcoholismo se requieren suplementos de ácido fólico. La intoxicación por plomo se trata con el quelante EDTA cálcico-disódico.

ERITROBLASTO

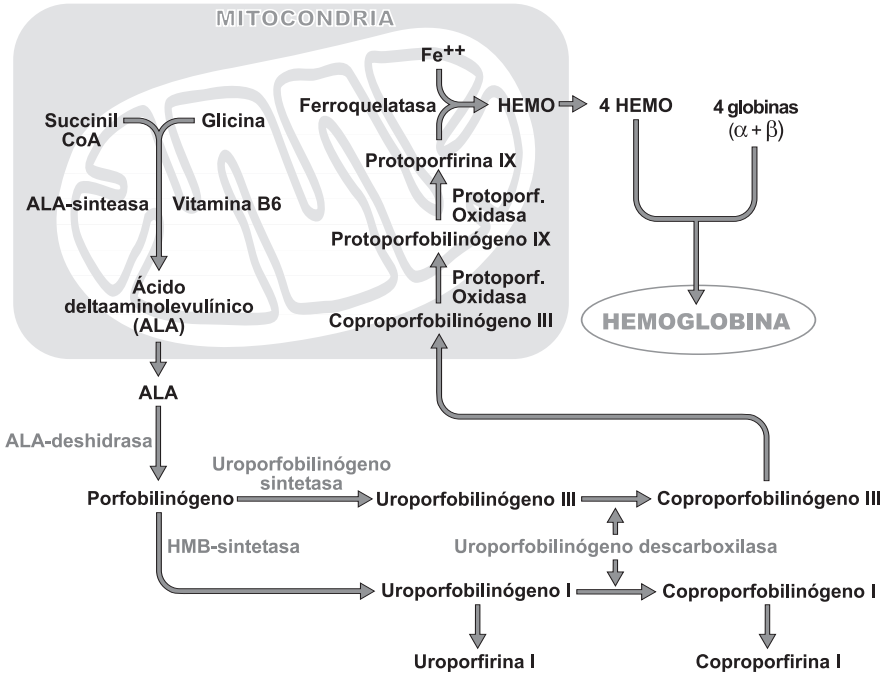


Fig. 6. Metabolismo del hemo. Las anemias sideroblásticas y las porfirias son causadas por alteraciones de las diferentes enzimas.

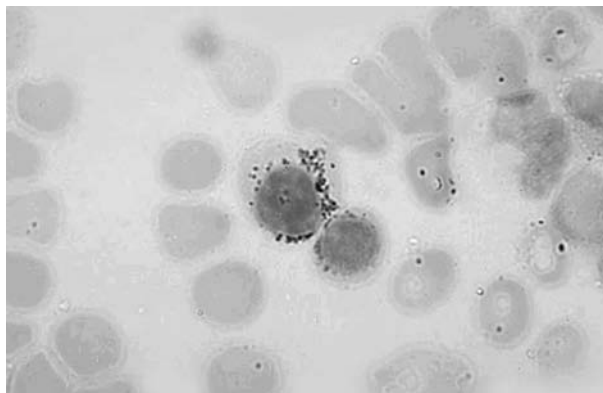
PORFIRIAS

Además de los trastornos adquiridos del metabolismo del grupo hemo, existe un grupo de enfermedades hereditarias (en general con carácter autosómico dominante), causadas por un defecto congénito de alguna de las enzimas que intervienen en dicho metabolismo, denominadas "porfirias" (fig. 6). El bloqueo metabólico resultante determina la acumulación de las diferentes porfirinas, así como de sus precursores en las células y en plasma y su excreción por la orina, lo que sirve

para establecer el diagnóstico. Además, dicho acúmulo determina en parte las características clínicas, con toxicidad neuropática si es de precursores y una especial sensibilidad cutánea a la luz si es de porfirinas. En este apartado vamos a considerar como ejemplos sólo los dos tipos de porfirias que afectan al sistema hematopoyético.

La porfiria eritropoyética congénita (PEC), también llamada "enfermedad de Günther", es un trastorno autosómico recesivo, caracterizado por el déficit de uroporphobilinógeno III sintetasa (fig. 6). Ello provoca la acumulación de uroporfirina I y coproporfirina I

Fig. 7. Sideroblastos en anillo. Tinción de Perls.



en los eritroblastos y otros tejidos, como los dientes y los huesos, así como su eliminación urinaria. La luz estimula la liberación de histamina mediada por estas porfirinas y provoca los fenómenos de hipersensibilidad cutánea. Como consecuencia, estos pacientes presentan lesiones eritematosas al exponerse a la luz solar, que se transforman en vesículas, que se ulceran y pueden infectarse hasta llegar a la

necrosis y pérdida de tejido. Además, existe hirsutismo y puede cursar con una anemia hemolítica de intensidad moderada y esplenomegalia. La presencia de uroporfirina I da una fluorescencia roja al ser iluminada con luz ultravioleta, que puede observarse en los eritroblastos y en los hematíes. La fluorescencia también aparece en los dientes y en la orina al ser iluminados con luz ultravioleta. La orina tiene un

Tabla IX. Clasificación etiológica de las anemias sideroblásticas

- | | |
|-----------|---|
| A. | Sideroblásticas congénitas <ul style="list-style-type: none">• De herencia ligada al cromosoma X• Por mutaciones del ADN mitocondrial• De herencia autosómica |
| B. | Sideroblásticas adquiridas <ul style="list-style-type: none">• Idiopáticas<ul style="list-style-type: none">– Anemia refractaria con sideroblastos en anillo• Secundarias<ul style="list-style-type: none">– Asociadas a hemopatías: síndromes mieloproliferativos, mieloma, linfoma– Asociadas a otras enfermedades: colagenosis, tumores sólidos– Asociadas a drogas: antituberculostáticos (isoniacida, cicloserina), cloranfenicol, drogas citotóxicas (melfalán, mostaza nitrogenada)– Tóxicas: alcohol, intoxicación por plomo (saturismo) |

color oscuro con luz natural y su estudio confirma el diagnóstico. El tratamiento es preventivo, ya que impide la exposición directa al sol, aunque parece que la administración de carbono activado puede disminuir el nivel de uroporfirina I.

La protoporfiria eritropoyética congénita (PPEC) es consecuencia de un defecto hereditario (autosómico dominante) de ferroquelatasa (fig. 6). En esta enfermedad, se produce un aumento de protoporfirina IX, que se acumula en el hígado (también es llamada "protoporfiria eritrohepática"),

en los eritroblastos, hematíes y otros tejidos. Estos pacientes también presentan fotosensibilidad y desarrollan eritema e inflamación de la piel expuesta a la luz solar y prurito. A diferencia de la PEC, no existe fluorescencia de la orina y los dientes con luz ultravioleta, y es rara la anemia hemolítica. Sin embargo, el trastorno hepático es grave y puede desarrollarse hepatitis, colestasis, cirrosis e incluso muerte por fallo hepático. Se utiliza el betacaroteno para disminuir la fotosensibilidad y la colestiramina, que facilita la eliminación digestiva de la protoporfirina.

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

***Por el Dr. M. Blanquer,
Dr. J. Gómez Espuch,
Dr J. M.^a Moraleda**

Introducción. Etiopatogenia. Diagnóstico de la anemia megaloblástica. Anemia por deficiencia de vitamina B12. Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico. Macroцитosis con médula ósea normoblástica.

INTRODUCCIÓN

El término "anemia megaloblástica" define un grupo de anemias causadas por una síntesis defectuosa del ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear que determina una hematopoyesis megaloblástica caracterizada por:

- Aumento de tamaño de los precursores de las tres series, que afecta más al citoplasma.
- Asincronía madurativa núcleo-citoplasmática. Los núcleos tardan en madurar, manteniendo un aspecto primitivo (cromatina poco condensada), mientras que los citoplasmas maduran correctamente.
- Hematopoyesis ineficaz con aborto intramedular.

Todo ello da lugar a:

- *Eritropoyesis*: megaloblastos en médula ósea. Sangre periférica (SP) con anemia macrocítica (volumen corpuscular medio [VCM] aumentado, macrocitos y ovalocitos) y poiquilocitosis.

- *Granulopoyesis*: precursores gigantes. Leucopenia con elementos hipersegmentados en SP.
- *Trombopoyesis*: megacariocitos gigantes con múltiples núcleos y granulación alterada. En SP, trombopenia con anisocitosis plaquetaria.

ETIOPATOGENIA

Generalmente se debe a deficiencias de vitamina B12 y/o de ácido fólico (tabla I), pero existe un grupo de anemias megaloblásticas que no responden al tratamiento con estas vitaminas (tratamiento con fármacos antineoplásicos, errores innatos del metabolismo de las purinas y pirimidinas, déficit de transcobalamina II, anemia megaloblástica refractaria de causa desconocida).

Deficiencia de vitamina B12 (tabla II)

La vitamina B12 tiene dos funciones enzimáticas importantes en el metabolismo del ser humano:

Tabla I. Etiología de las anemias megaloblásticas

- Déficit de vitamina B12
- Déficit de ácido fólico (la más frecuente)
- Anomalías en el metabolismo de la vitamina B12 o ácido fólico
- Trastornos congénitos de la síntesis del ADN:
 - Oroticoaciduria
 - Síndrome de Lesch-Nyhan
 - Anemia diseritropoyética sensible a la vitamina B12
- Trastornos adquiridos de la síntesis del ADN:
 - Fármacos que inhiben la síntesis de pirimidinas (5-FU, zidovudina), purinas (6MP, 6TG, azatioprina, aciclovir) o ribonucleótido reductasa (hidroxiurea, citarabina)

5-FU: 5-fluorouracilo; 6 MP: 6-mercaptopurina; 6 TG: 6-Tioguanina.

Tabla II. Etiología de la deficiencia de vitamina B12

Aporte insuficiente

- Vegetarianos estrictos

Malabsorción

- Gástrica
 - Anemia perniciosa infantil de tipo I (déficit congénito de factor intrínseco)
 - Anemia perniciosa adquirida (autoinmune, del adulto)
 - Gastrectomía parcial o total
- Intestinal
 - Anemia perniciosa infantil de tipo II (enfermedad de Imerslund-Gräsbeck)
 - Síndrome de asa ciega (diverticulosis yeyunal, fistulas, cirugía)
 - Esprúe tropical crónico
 - Resecciones del íleon terminal o ileítis (enfermedad de Crohn)
 - Parasitosis por botriocéfalo
 - Insuficiencia pancreática
 - Síndrome de Zollinger-Ellison

Utilización celular defectuosa. Alteraciones metabólicas

- Déficit congénito de transcobalamina II
- Homocistinuria y metilmalonuria congénitas
- Exposición a óxido nítrico (oxidación de vitamina B12, inhibición de cobalamin sintetasa)

- Isomerización de la metilmalonil CoA (fig. 1).
 - Metilación de homocisteína a metionina (fig. 2).
- En caso de déficit de vitamina B12, se producen tres trastornos básicos:
- Las células no sintetizan tetrahidrolatos (THF), el folato se alma-

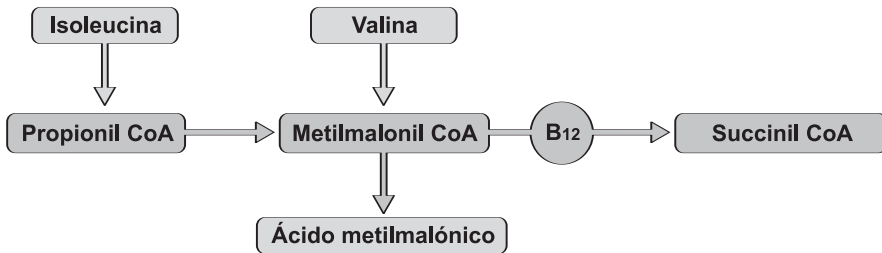


Fig. 1. Isomerización de la metilmalonil-CoA por la vitamina B12.

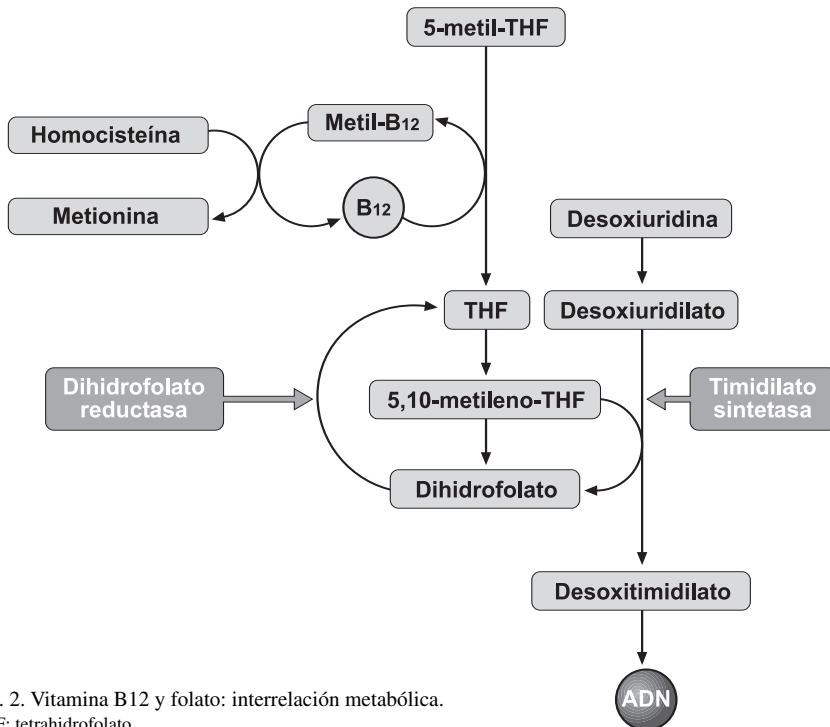


Fig. 2. Vitamina B12 y folato: interrelación metabólica. THF: tetrahidrolato.

cena en forma de 5-metil-THF y se produce una síntesis alterada de ADN (fig. 2).

- La etapa fundamental de la maduración nuclear es la formación de timidina, reacción catalizada por la enzima timidilato sintetasa, de la que es cofactor el ácido fólico en su forma activa 5,10-metil-THF. La vitamina B12 es, a su vez, un cofactor para la conversión de 5-metil-THF (forma circulante del ácido fólico), en otras formas de THF.
- La falta de conversión a succinil-CoA produce una acumulación de metil-malonil-CoA y la eliminación urinaria de ácido metil-malónico.
- Cuando hay una deficiencia prolongada de vitamina B12 se producirá un defecto en la conversión de homocisteína a metionina (fig. 2). Este bloqueo produce un aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína y un descenso

so en la 5-adenosil-metionina, un importante metabolito en la conservación de la mielina. Los trastornos neurológicos característicos en la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12 son la expresión de esta desmielinización. Así pues, las funciones enzimáticas de la vitamina B12 se correlacionan con los datos clínicos de su deficiencia.

La única fuente extrínseca de vitamina B12 son los tejidos animales, estimándose en 1 a 2 µg aproximadamente las necesidades diarias. Dado que el contenido corporal total de vitamina B12 está en torno a 2-3 mg y que son mínimas las pérdidas diarias, se explica que el déficit de vitamina B12 no se desarrolle hasta años después de que ha cesado su aporte (tabla III).

Para su absorción intestinal, la vitamina B12 precisa de una glicoproteína de 45 KD de peso molecular, que

Tabla III. Aspectos metabólicos de la vitamina B12 y el ácido fólico

	Vitamina B12	Ácido fólico
Aporte diario en dieta	7-30 µg	2.000-6.000 µg
Principales alimentos	Productos de origen animal	Verduras, fruta, levadura
Efecto del cocinado	Mínimo	Fácil destrucción
Requerimiento mínimos diarios	1-2 µg	50-200 µg
Depósitos corporales	2-3 mg (suficiente para 2-4 años)	10-15 mg (suficiente para 3 meses)
Lugar de absorción	Íleon	Duodeno y yeyuno
Niveles séricos	200-925 pg/ml	5-20 ng/ml
Mecanismo absorción	Unión al factor intrínseco	Conversión a metiltetrahidrofolato
Máxima absorción	2-3 µg/día	50-80% del contenido dieta
Formas fisiológicas intracelulares	Metil-adenosil-cobalamina	Formas reducidas de poliglutamatos
Formas terapéuticas	Cianocobalamina	Ácido fólico (pteroilglutamato)

segregan las células parietales del estómago (fundus y cardias), denominada "factor intrínseco de Castle" (FI). Una vez en el estómago, la vitamina B12 se libera de los alimentos por acción del ácido y de la pepsina, y se liga transitoriamente a las proteínas R o haptocorrinas pero, al pasar al duodeno, las proteasas pancreáticas desligan esta unión y se produce la fijación de la vitamina B12 al FI. Cada molécula del FI liga dos moléculas de vitamina

B12. El complejo FI-B12 alcanza la mucosa del íleon terminal y se acopla, en un proceso que requiere Ca^{++} y pH alcalino, a un receptor específico del complejo que se denomina "cubulina".

Tras su unión a los receptores, el complejo se internaliza por endocitosis en la célula intestinal, donde se libera la vitamina B12. Una vez absorbida, ésta se une a una proteína, la transcobalamina (TC) II, que la transporta hasta el hígado (que es el órgano principal de

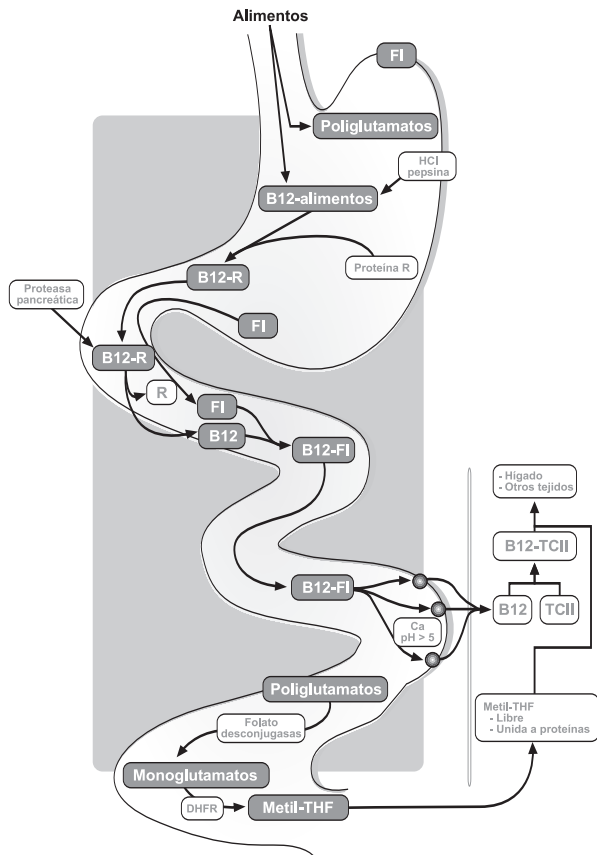


Fig. 3. Absorción de la vitamina B12 y folatos.

DHFR: dihidrofolato reductasa; FI: factor intrínseco; HCl: ácido clorhídrico; TC: transcobalamina; THF: tetrahidrofolato.

depósito de vitamina B12), a la médula ósea y a otros tejidos (fig. 3).

Además de la TCII, que es su transportador específico, la vitamina B12 se une a otras proteínas (TCI y TCIII), que la fijan, pero no la transportan, de modo que, cuando existe un déficit congénito o adquirido de TCII, se produce una anemia megaloblástica. La fuente de TCI y TCIII son los leucocitos neutrófilos, observándose niveles elevados de estas proteínas en los síndromes mieloproliferativos, especialmente en la policitemia vera y en la leucemia mieloide crónica.

Deficiencia de folato (tabla IV)

El ácido fólico o ácido pteroilglutámico (ácido pterico más ácido glutámico) se encuentra en los alimentos en forma de poliglutamatos (ácido pterico más varias moléculas de ácido glutámico), que es la única fuente de obtención para el ser humano. Los poliglutamatos son hidrolizados a monoglutamatos en el intestino delgado para poder ser absorbidos (fig. 3). La vitamina C facilita su absorción, mientras que el alcohol la disminuye. Una vez en el interior de la célula

Tabla IV. Deficiencia de folatos

Aporte insuficiente

- Ancianos malnutridos. Dietas especiales
- Alcoholismo (patogenia multifactorial)
- Aumento fisiológico de las necesidades:
 - Periodo de crecimiento. Prematuros
 - Embarazo
- Aumento patológico de las necesidades:
 - Estados hemolíticos crónicos
 - Síndrome mieloproliferativos
 - Neoplasias
 - Dermatitis exfoliativas

Malabsorción

- Síndrome de intestino delgado
 - Esprúe tropical (adultos). Enfermedad celiaca (en niños)
 - Enfermedad de Crohn
 - Gastrectomía parcial
 - Linfoma
- Hipotiroidismo
- Alcoholismo

Utilización defectuosa. Alteraciones metabolismo

- Tratamiento con fármacos: citostáticos, antiepilépticos, anticonceptivos, antibióticos, hipoglucemiantes
- Avitaminosis C
- Intoxicación alcohólica
- Hepatopatías crónicas
- Carencia de vitamina B12

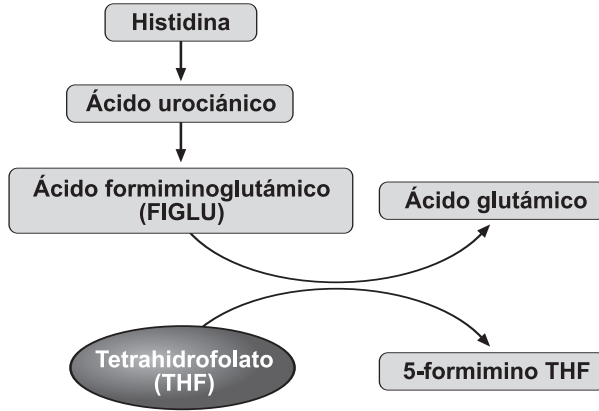


Fig. 4. Catabolismo de la histidina.

intestinal, los monoglutamatos son transformados en ácido metil-THF, que es la forma circulante en el plasma, por medio del enzima dihidrofolato reductasa (DHFR).

En el hombre, las formas reducidas de ácido fólico, los THF, son las que funcionan como coenzimas activos, interviniendo, entre otros, en los siguientes procesos metabólicos:

- *Catabolismo de la histidina* (fig. 4): al desprenderse del grupo formimino (ácido formimino glutámico [FIGLU]), éste es transformado en ácido glutámico y, como tal, es eliminado por orina.
- *Metilación de la homocisteína a metionina* (fig. 2): esta reacción precisa la intervención de una enzima (metionina-sintetasa), dependiente de la vitamina B12, por lo que tiene especial interés en la interrelación metabólica entre la vitamina B12 y los folatos.
- *Síntesis de timidilato a partir de deoxiuridilato*: en el proceso, el 5-10-metil-THF no sólo se desmetila, sino que se reduce a dihidrofo-

lato, que, con la participación de la enzima DHFR, se reconvertirá a THF.

El déficit de folato, de cualquier origen, produce una disminución de THF intracelular, lo que a su vez causa la reducción de la síntesis de timidilato y la perturbación de la síntesis del ADN con hematopoyesis megaloblástica (fig. 2).

Los vegetales verdes, las frutas, las judías, las nueces, el hígado y el riñón son ricos en folatos. La cocción y el simple calentamiento al enlatarlos los destruye.

Las necesidades diarias en el adulto son de aproximadamente 100 µg, aunque en situaciones fisiológicas, como el embarazo o periodos de crecimiento, aumenta hasta alcanzar 400 µg. Cualquier dieta que incluya frutas y vegetales no cocinados asegura un aporte suficiente (tabla III).

La absorción de folatos se realiza principalmente en el yeyuno proximal, no precisa de cofactores para su absorción pero sí de la digestión enzimática de los alimentos por la folato descon-

jugasa intestinal, que transforma los poliglutamatos en monoglutamatos, única forma absorbible. Como hemos comentado previamente, el THF es la coenzima activa que procede de la forma circulante inactiva 5-metil-THF.

DIAGNÓSTICO DE LA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

El diagnóstico de anemia megaloblástica (fig. 5) se sospecha ante toda anemia macrocítica (VCM alto), con aparición en SP de eritrocitos de gran tamaño (macrocitosis) y de granulocitos hipersegmentados, o pleocariocitos (fig. 6), y se confirma con el hallazgo de megaloblastos en la médula ósea (fig. 7).

La deficiencia de vitamina B12 y folatos provoca, como hemos visto, un bloqueo de la síntesis del ADN, lo que afectará de manera especial a los tejidos con regeneración celular rápida, como la médula ósea y el tubo digestivo, cuyas alteraciones constituyen algunas de las manifestaciones clínico-biológicas más relevantes de las anemias megaloblásticas. También pueden afectar a otras células en división (mucosa del cérvix uterino, bronquial, vejiga), dando lugar a cambios megaloblásticos que a veces son difíciles de diferenciar de los tumorales.

La anemia megaloblástica tiene un comienzo insidioso y lento, que permite al paciente adaptarse y, por tanto, los síntomas clásicos (debili-

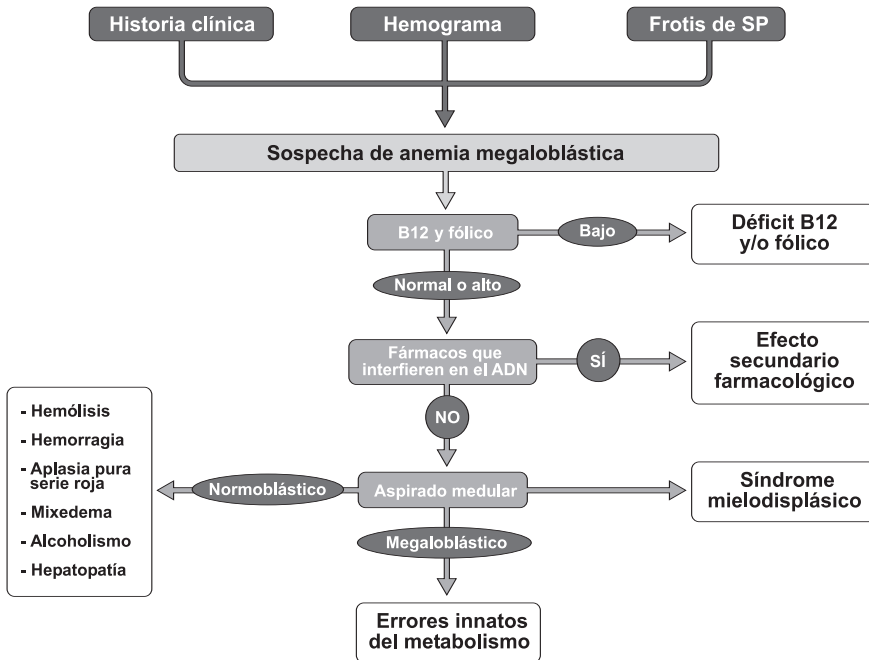


Fig. 5. Aproximación diagnóstica a la anemia macrocítica.
SP: sangre periférica.

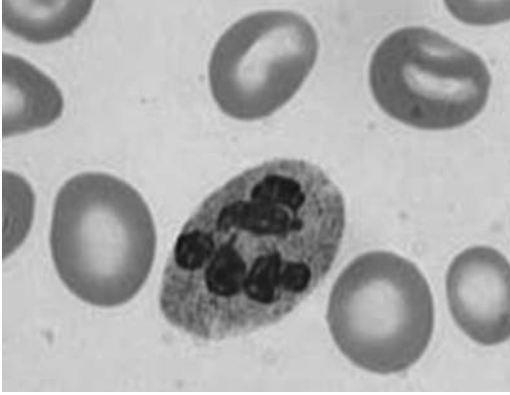
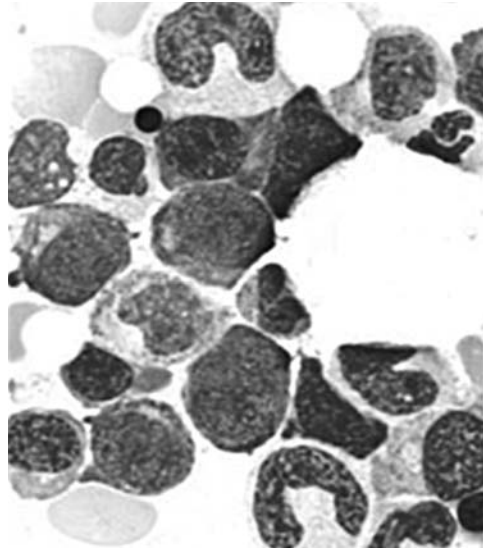


Fig. 6. Macroцитos ovales y neutrófilo hipersegmentado (pleocariocito) en la sangre periférica de un paciente con anemia megaloblástica.

Fig. 7. Precursores gigantes en la médula ósea. Obsérvese la inmadurez de la cromatina nuclear en relación con el citoplasma.



dad, cansancio, palpitaciones, disnea de esfuerzo) no suelen aparecer hasta que la anemia es muy grave. Existe en estos pacientes una coloración amarillenta de la piel (color limón), consecuencia de la palidez, y una discreta ictericia por el componente hemolítico.

Además de los signos relacionados con el síndrome anémico, la glositis (lengua roja y dolorosa) es una manifesta-

ción clínica usual en la deficiencia tanto de vitamina B12 como de folatos. La neuritis periférica y la degeneración subaguda combinada son manifestaciones clásicas del déficit de vitamina B12.

Hemograma

Es común la existencia de una anemia macrocítica normocrómica, moderada-grave, con cifras de hemo-

globina que pueden llegar a ser inferiores a 5 g/dl en los déficits de larga evolución.

El VCM es generalmente superior a 120 fl, pero la asociación a una deficiencia de hierro, a una enfermedad crónica o a un rasgo talasémico puede hacer que el VCM sea normal. Dado que en la anemia megaloblástica no hay trastorno en la síntesis de hemoglobina, la hemoglobina corpuscular media es normal o elevada y la concentración de hemoglobina corpuscular media es normal.

Existe leucopenia moderada. Con frecuencia se observa trombopenia discreta. En los déficits profundos de larga evolución puede apreciarse pancitopenia grave.

Examen del frotis

Son característicos los macrocitos ovals normocrómicos y los neutrófilos hipersegmentados o pleocariocitos (fig. 6). Existen anisocitosis y poiquilocitosis y pueden verse algunos hematíes fragmentados.

En los estadios iniciales de la deficiencia, los únicos cambios pueden ser la alteración de la morfología en los hematíes y la polisegmentación de los granulocitos (el 5% o más de los neutrófilos tienen cinco o más lóbulos). Éste es un dato fundamental en el diagnóstico. La ausencia de polisegmentación cuestiona el diagnóstico de anemia megaloblástica, y su presencia, por el contrario, obliga a descartarlo, cualquiera que sea la morfología de los hematíes y la concentración de hemoglobina. Los monocitos y los eosinófilos pueden presentar también una segmentación anómala. Hay anisocitosis plaquetaria, y se pueden observar plaquetas de pequeño y gran tamaño.

Índice de reticulocitos

Está discretamente disminuido o es normal. Es un dato orientativo para el diagnóstico diferencial con otras anemias macrocíticas, ya que en hemorragias o hemólisis estará elevado, mientras que en mielodisplasias o aplasias será muy bajo (fig. 9, capítulo 2).

Médula ósea

Hay una hiperplasia eritroide muy marcada con una relación mieloeritroide disminuida (1/1 o menor), y la mayoría de los eritroblastos en maduración son destruidos en la propia médula (aborto intramedular).

Los precursores eritroides son de gran tamaño (megaloblastos), y presentan asincronía modurativa y núcleo citoplasmático, siendo el núcleo inmaduro mientras el citoplasma madura normalmente (fig. 7). La cromatina nuclear, finamente reticulada, se dispone en acúmulos que dan una apariencia morfológica típica (lluvia sobre la arena). Son frecuentes los megaloblastos polinucleados, consecuencia de mitosis que se inician sin que se consuma la división celular. Todos los datos descritos, junto al punteado basófilo, los anillos de Cabot y los cuerpos de Jolly, son signos de eritropoyesis ineficaz.

En la serie mieloide, hay invariablemente metamielocitos gigantes, antecesoros de los neutrófilos polisegmentados de SP.

Se observan también megacariocitos grandes con cromatina laxa, no formadores de plaquetas.

Los depósitos de hierro están aumentados como consecuencia de la eritropoyesis ineficaz. También existe un aumento de sideroblastos.

Otros datos

Se observa un aumento discreto de bilirrubina, hierro y ferritina, y un descenso de la haptoglobina sérica, consecuencia de la hemólisis intramedular y de una disminución de la vida media eritrocitaria, ya que los macrocitos ovoides son atrapados fácilmente por el sistema mononuclear fagocítico.

- Elevación marcada de la lactato-deshidrogenasa (LDH; dato típico), que se correlaciona con el grado de anemia.
- Aumento de la lisozima (reflejo de la granulopoyesis ineficaz).

Tests para determinar la etiología

Nivel de vitamina B12 y de folato en suero

- Un nivel de vitamina B12 en suero inferior a 100 pg/ml, con nivel normal o elevado de folato, establece el déficit de vitamina B12 como causa de la anemia megaloblástica. Conviene prestar atención a valores límites ligeramente por debajo del normal, pues existen déficits reales de vitamina B12 que cursan con niveles séricos normales de la misma, como el déficit de TCII, la intoxicación por óxido nítrico y los síndromes mieloproliferativos.
- Un nivel de folato sérico inferior a 3 ng/ml, con nivel de vitamina B12 normal, sugiere el déficit de folato como causa de anemia megaloblástica. Aunque la determinación del folato eritrocitario (valor normal 150-700 ng/ml) no

es una prueba de rutina, es el único indicador real del estado de los depósitos celulares de folato, y es de gran utilidad en niveles séricos de folato de interpretación dudosa (3-5 ng/ml).

- En deficiencias combinadas de ambas vitaminas se encuentran niveles séricos bajos de vitamina B12 y folato.

Test de Schilling

Consiste en la administración de una pequeña dosis de vitamina B12 marcada con un radioisótopo por vía oral. A las 2 h se inyectará por vía intramuscular vitamina B12 en dosis suficiente como para saturar la TCII, con lo que, tras su absorción, la vitamina B12 marcada se eliminará en orina. Si en orina no se excreta la vitamina B12 marcada es porque hay problemas de absorción. En una segunda etapa del test, que se realiza unos 5 días después de la primera, se procede de forma similar, pero administrando por vía oral vitamina B12 marcada junto con FI. En este caso, la eliminación de vitamina B12 marcada en la orina indica que la adición de FI ha hecho posible la absorción y que, por tanto, es la ausencia de FI la causa de la anemia megaloblástica. Si, por el contrario, la excreción urinaria de vitamina B12 marcada continúa baja, el problema reside en la absorción en el íleon. En la figura 8 describimos gráficamente el test de Schilling.

Otras pruebas

Como puede deducirse de su actividad enzimática (figs. 1 y 2), el déficit de vitamina B12 cursa con niveles

séricos aumentados de ácido metilmalónico (que también puede detectarse en orina) y de homocisteína, excepto en los defectos congénitos.

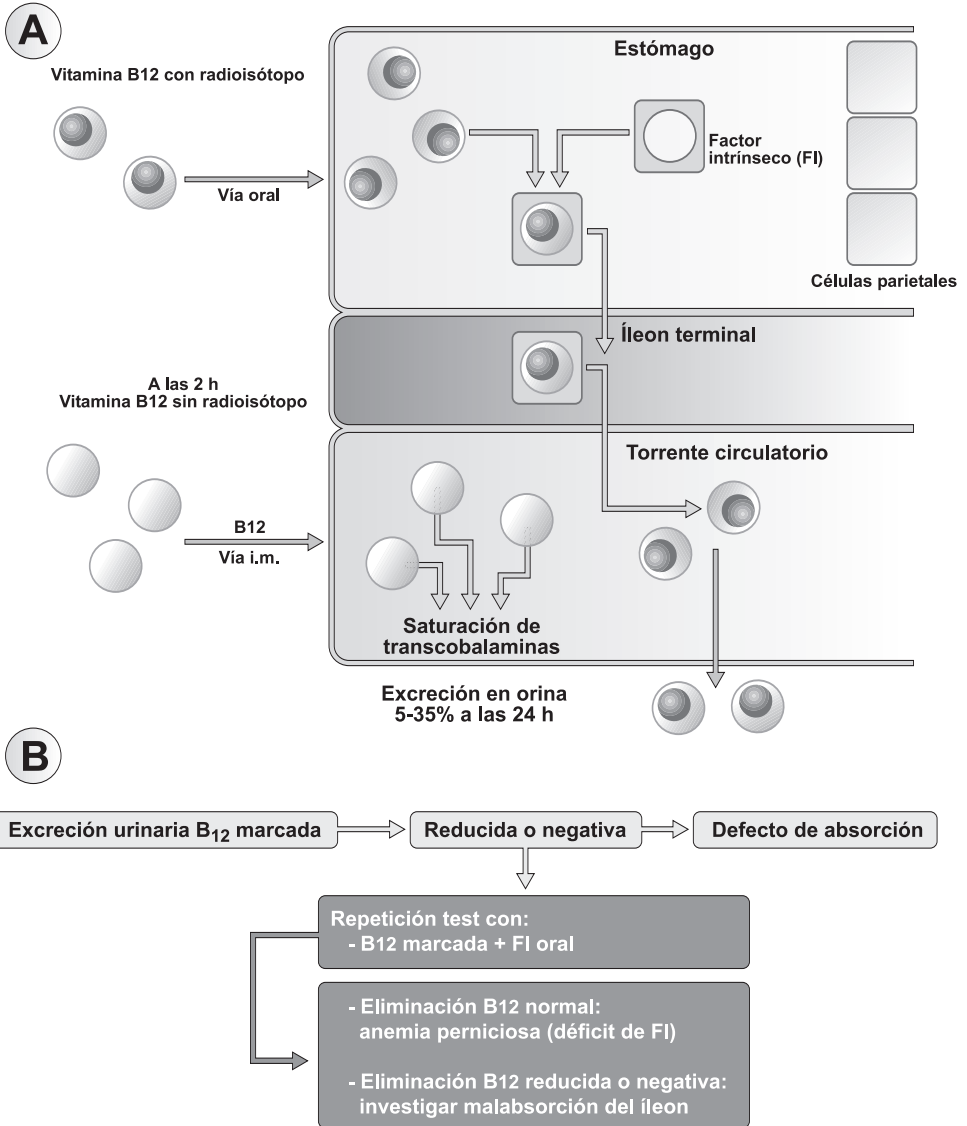


Fig. 8. Test de Schilling.

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE VITAMINA B12

Etiopatogenia

Los mecanismos que conducen a la deficiencia de vitamina B12 se reseñan en la tabla II. Si la analizamos, observaremos que, a excepción de los vegetarianos estrictos y los casos excepcionales en los que su utilización por las células es defectuosa, todos los pacientes con déficit de vitamina B12 tienen alterada su absorción.

La causa que con mayor frecuencia produce una imposibilidad de absorción de vitamina B12 es la ausencia de FI debido a:

- *Atrofia gástrica grave*: anemia perniciosa.
- *Gastrectomía extensa*: todos los pacientes que sobreviven más de 4 años a la intervención desarrollan una anemia megaloblástica si no se hace tratamiento profiláctico mensualmente con vitamina B12.

Los síndromes del intestino delgado se describen sistemáticamente como causa de deficiencia de vitamina B12. Sin embargo, en la práctica, con la excepción del síndrome de asa ciega, pocas veces son la causa de anemia megaloblástica. En los pacientes con síndrome de asa ciega, como consecuencia de lesiones anatómicas o quirúrgicas, se produce un estancamiento de contenido intestinal y un sobrecrecimiento bacteriano, que consume la vitamina B12 ingerida por el individuo antes de su absorción. Se corrigen con un tratamiento antibiótico.

La parasitación por *Dyphylobotrium latum* (botriocéfalo) es otra causa frecuente de deficiencia de vitamina B12 en la población que rodea al mar Báltico.

Hoy en día se sabe que algunos pacientes con gastritis atrófica, aclorhidria o posgastrectomía parcial mantienen la capacidad suficiente de secreción de FI como para absorber con normalidad la vitamina B12 libre empleada en el test de Schilling; sin embargo, no pueden absorberla si está ligada a un alimento. Es, pues, la afectación de la función secretora gástrica, de ácido y pepsina, uno de los posibles mecanismos responsables de la disminución en la capacidad de absorción de vitamina B12 ligada a alimentos, y esto explicaría el desarrollo de su déficit en pacientes gastrectomizados o en tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones, que tienen, sin embargo, test de Schilling normal.

En vegetarianos estrictos pueden desarrollarse deficiencias leves de vitamina B12 que se manifiestan por un ligero aumento del VCM en los hematíes, en ocasiones asociado a síntomas neurológicos vagos.

Los bloqueos del metabolismo de la vitamina B12 (como el inducido por la anestesia con óxido nítrico) son también causa de déficits atípicos de vitamina B12 que cursan con estudios de absorción y niveles séricos normales de la vitamina. Suelen ser casos de difícil diagnóstico, ya que, con frecuencia, las únicas manifestaciones son neurológicas.

La causa más frecuente de déficit de vitamina B12 en la infancia es la enfermedad de Imerlund-Gräsbeck, que cursa con anemia megaloblástica y proteinuria. Es un trastorno hereditario de la absorción del complejo FI-

B12 en el íleon. Menos frecuentes son la deficiencia congénita de FI y la de TCII, ambas con herencia autosómica recesiva. En la primera, los niveles de vitamina B12 son bajos y el test de Schilling se corrige con la adición de FI oral; en la segunda los niveles séricos de B12 son aparentemente normales (vitamina B12 ligada a TCI, no utilizable), pero los de TCII son muy bajos o nulos. Todas se tratan adecuadamente con vitamina B12 intramuscular. En los niños y adultos con diagnóstico poco claro, también hay que considerar otros errores congénitos del metabolismo de la vitamina B12 (homocistinuria, metilmalonuria congénita) o del ADN (orótico aciduria, Lesch-Nyhan, etc.).

Anemia perniciosa

También denominada "anemia de Addison-Biermer", es el prototipo de anemia megaloblástica por malabsorción de vitamina B12 en el adulto. Es consecuencia de una inflamación crónica de la mucosa gástrica que se atrofia, y disminuye o anula su secreción de ácido clorhídrico (aclorhidria) y de FI. El mecanismo patogénico de la anemia perniciosa no está aclarado. La infección crónica por *Helicobacter pylori* puede jugar algún papel patogénico, pero la teoría autoinmune continúa siendo la más aceptada, basándose en los hallazgos de autoanticuerpos séricos y en la infiltración de la mucosa atrófica del fundus y del cardias por células plasmáticas y linfocitos, y depósito de anticuerpos antiparietales. Existe, además, una forma congénita autosómica recesiva rara caracterizada por la ausencia de producción de FI, sin presencia de atrofia gástrica.

Clínica

Generalmente se diagnostica en edades superiores a los 40 años, y en estos pacientes son frecuentes los ojos azules, la incidencia prematura de pelo cano, el grupo sanguíneo A y los HLA A2, A3, B7 y B12. También es común la existencia de otros trastornos autoinmunes, como la tiroiditis, la enfermedad de Addison, la diabetes o el vitiligo.

Además de la clínica del síndrome anémico, y de los signos y síntomas comunes a las anemias megaloblásticas como la glositis y las úlceras orales (fig. 9), los pacientes pueden presentar un cuadro neurológico típico, la degeneración combinada subaguda, que se inicia con parestesias debidas a neuropatía periférica. Si no se trata el déficit vitamínico, el cuadro neurológico progresa lentamente con signos de desmielinización de cordones posteriores (trastornos de la marcha, Romberg positivo) y de columna lateral (espasticidad e hiperreflexia). Algunos pacientes presentan trastornos del comportamiento (locura megaloblástica).

Puede existir una esplenomegalia muy discreta.

El carcinoma gástrico con frecuencia se asocia a la anemia perniciosa, por lo que debe realizarse un estudio endoscópico en el momento del diagnóstico y una vigilancia regular posteriormente.

Diagnóstico de laboratorio

- Anomalías de SP y médula ósea comunes a las anemias megaloblásticas.
- Detección de autoanticuerpos:
 - El 90% de los pacientes tienen anticuerpos contra las células parietales gástricas.

- El 80% tienen además anticuerpos contra el FI (más específicos):
 - Tipo I o bloqueantes. Impiden la unión de la vitamina B12 con el FI, los más frecuentes.
 - Tipo II o precipitante. Inactiva el complejo FI-B12, impidiendo su absorción en el íleon.
- Estudio digestivo:
 - Gastroscopia: atrofia de la mucosa gástrica.
 - Biopsia gástrica: mucosa atrófica con pérdida de glándulas, infiltración linfoplasmocitaria.
 - Funcionalismo: aquilia histamina-resistente.
- Medida directa del FI tras estimulación con pentagastrina.
- Test de Schilling: demuestra la ausencia de absorción de vitamina B12 libre marcada y su corrección cuando ésta se administra asociada a FI gástrico. Pese a su utilidad, está disponible en muy pocos centros.

Tratamiento

Antes de iniciar ningún tratamiento, deben tomarse muestras para la

determinación de los niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico.

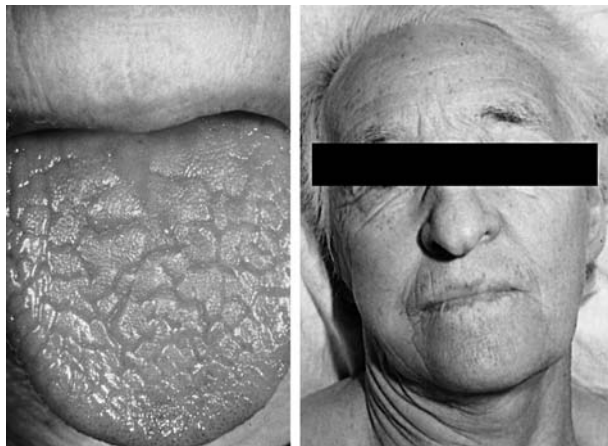
Si está disponible, se realizará la primera parte del test de Schilling.

Si la gravedad clínica de la anemia aconseja la transfusión (ancianos, pacientes con cardiopatía isquémica asociada), debe realizarse vigilando estrechamente que no se desencadene una sobrecarga del ventrículo izquierdo o un edema agudo de pulmón, administrando lentamente los concentrados de hematíes, con tratamiento diurético previo.

Si la transfusión no es necesaria, se instaurará de inicio un tratamiento con vitamina B12 intramuscular y ácido fólico oral, y se reconsiderará el tratamiento una vez que se tengan los niveles de estas vitaminas en suero. Está contraindicado iniciar el tratamiento con ácido fólico sin vitamina B12, ya que ello podría agravar las lesiones neurológicas.

Una vez confirmada la deficiencia de vitamina B12, se iniciará tratamiento con cianocobalamina (Optovite B12®, Cromatonbic B12®) en dosis de 1.000 µg/día en inyección intramuscular profunda durante 2 semanas; luego una inyección semanal hasta que se

Fig. 9. Paciente con anemia perniciosa y glositis.



corrija la anemia y, posteriormente, una al mes de por vida. En los pacientes vegetarianos y malnutridos o en los que coexistan trastornos que impidan la vía parenteral, se puede dar esta dosis por vía oral. Al inicio del tratamiento puede producirse fiebre (por hipermetabolismo), cuya naturaleza infecciosa debe descartarse, e hipopotasemia, que a veces requiere suplementos de potasio. Más raramente se observan insuficiencia cardíaca o edema de pulmón, sobre todo en ancianos.

A los 4-5 días del inicio de la terapia con vitamina B12, se inicia un aumento de los reticulocitos, que es máximo entre los 6-10 días (pico reticulocitario), que sirve para el control de su efectividad. También se normaliza la LDH y otros parámetros.

Si la concentración de hemoglobina no se normaliza después de 2 meses de tratamiento, debe descartarse:

- Ferropenia asociada.
- Hipotiroidismo asociado.
- Enfermedad inflamatoria crónica subyacente.

ANEMÍA MEGALOBLÁSTICA POR DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO

El déficit de ácido fólico se sospecha en pacientes con datos morfológicos característicos de anemia megaloblástica y, generalmente, con antecedentes de alcoholismo y/o malnutrición. Es frecuente en ancianos que viven solos, alimentados exclusivamente con leche y galletas. El déficit de ácido fólico en el embarazo ha disminuido sensiblemente, dada la profilaxis que se hace actualmente con complejos vitamínicos, entre los que se encuentra el ácido fólico. La tabla IV

resume las causas más frecuentes de este déficit.

En la práctica clínica, otra de las causas más frecuentes de megaloblastosis es el tratamiento con fármacos que a través de distintos mecanismos interfieren en la utilización adecuada de folatos por las células. Citostáticos como el metotrexato y antibióticos como el cotrimoxazol ejercen su acción antagonista del ácido fólico por su efecto inhibitorio sobre la dihidrofolatorreductasa (fig. 2); los anticonvulsivantes, anticonceptivos, hipoglucemiantes y otros conducen a la megaloblastosis a través de mecanismos menos conocidos que o bien afectan a su absorción o provocan su utilización defectuosa.

Clínica

Es superponible a la descrita para cualquier tipo de anemia megaloblástica. Los síntomas dependerán de la gravedad del déficit y de la causa que lo produjo. Por ejemplo, en niños con esprúe no tropical (enfermedad celíaca), relacionada con la ingesta de gluten, aparecerá pérdida de peso, glositis y diarrea con heces muy abundantes y malolientes, acompañando a la anemia.

Como norma general, la deficiencia de folato no produce síntomas de daño del sistema nervioso central, aunque durante el embarazo se asocia a defectos del tubo neural en el feto.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se basa en el hallazgo de niveles bajos de ácido fólico en suero. A veces los niveles séricos no son concluyentes, y es necesario determinar folatos intraeritrocitarios, que constituyen un parámetro muy

sensible de las reservas de folatos en el organismo.

El diagnóstico etiológico del déficit exige otras investigaciones, que siempre deben incluir un estudio gastrointestinal y, si se sospecha esprúe, enfermedad celiaca, linfoma intestinal o amiloidosis, estudios de absorción intestinal y biopsia del yeyuno.

Tratamiento

Una vez demostrada la deficiencia de folato, se tratará, cualquiera que sea la causa, con ácido fólico (Acfol®) en dosis de 1-5 mg/día por vía oral. En caso necesario, puede darse por vía parenteral en forma de ácido folínico o formil THF (Lederfolin®, ampollas de 3 y 50 mg), especialmente tras el tratamiento con metotrexato en dosis altas en quimioterapia. También es altamente recomendable el tratamiento profiláctico con ácido fólico en las

situaciones con consumo elevado, como los embarazos, estados hemolíticos, etc.

MACROCITOSIS CON MÉDULA ÓSEA NORMOBLÁSTICA

La macrocitosis puede ser consecuencia de la anemia megaloblástica u otras condiciones patológicas con las que hay que establecer el diagnóstico diferencial (tabla V), algunas de ellas consideradas ya en capítulos previos. En general, cuando la macrocitosis no es consecuencia del déficit de vitamina B12 o ácido fólico, los macrocitos son redondos en vez de ovales, y no existen neutrófilos con núcleos polisegmentados en SP. Por otra parte, la médula ósea suele ser normoblástica y reflejar un aumento de reticulocitos que sigue a una hiperplasia eritroide medular o a trastornos mixtos de patogenia multifactorial.

Tabla V. Causas de macrocitosis con médula ósea normoblástica

Alcoholismo

- Toxicidad directa del alcohol sobre la médula ósea
- Déficit de ácido fólico por aporte insuficiente
- Cirrosis, con incapacidad de almacenar vitamina B12 y ácido fólico en depósito hepático

Hepatopatías

Mixedema, lo que conlleva un metabolismo disminuido, con enlentecimiento en el desarrollo de hematíes

Mieloma múltiple, leucemias mieloides; competencia por parte de las células tumorales por utilizar el folato y la cobalamina

Anemias sideroblásticas (algunos SMD)

Reticulocitosis (por hemorragias o hemólisis)

Aplasia medular (algunas)

SMD: síndromes mielodisplásicos.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS CORPUSCULARES O INTRÍNSECAS

***Por la Dra. M.^a T. Cedena,
Dra. F. Gilsanz**

*Introducción. Clasificación de los trastornos hemolíticos. Fisiopatología de la hemólisis.
Clínica del síndrome hemolítico. Alteraciones hereditarias de la membrana. Enzimopatías congénitas.
Hemoglobinuria paroxística nocturna.*

INTRODUCCIÓN

Las anemias hemolíticas constituyen un grupo heterogéneo de trastornos cuyo denominador común es el acortamiento de la vida media de los hematíes en la circulación sanguínea, que habitualmente es de unos 120 días.

El proceso de destrucción acelerada de hematíes, denominado "hemólisis", supone un estímulo para una incremento en su producción. Este aumento de la eritropoyesis en la médula ósea, mediado por la eritropoyetina, y otros factores estimulantes originan una salida a sangre periférica de formas no maduras de hematíes, los reticulocitos. Por tanto, una de las características fundamentales de la anemia hemolítica es presentarse como una anemia regenerativa, que cursa con cifra de reticulocitos elevada. La hemoglobina liberada tras la destrucción de hematíes es catabolizada, y ello se traduce en un aumento de bilirrubina e ictericia.

La respuesta medular a la anemia puede implicar que la producción de serie roja aumente entre 6 y 8 veces su

actividad normal. Esto conlleva que, en ocasiones, si la hemólisis no es muy intensa, la capacidad medular de producción compense la hemólisis y no exista anemia, lo que se denomina "hemólisis compensada". Si la vida media de los hematíes está tan acortada que ni siquiera una médula sana puede compensar la pérdida de hematíes, se producirá anemia hemolítica.

No es infrecuente que pacientes portadores de estados de hemólisis compensada, en momentos determinados, sufran un brusco aumento de destrucción de hematíes, llamadas "crisis hemolíticas", que excede la capacidad de producción de la médula ósea, o una parada brusca de la eritropoyesis medular, conocido como "crisis aplásicas", que les impide compensar la hemólisis, y desarrollan una anemia grave.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS HEMOLÍTICOS

En la clasificación etiopatogénica de los trastornos hemolíticos, se

engloban dos grandes grupos que dependen del mecanismo de destrucción acelerada de los hematíes: anemias corpusculares (debidas a defectos estructurales o intrínsecos de los eritrocitos), y las anemias extracorpúsculares (por trastornos extrínsecos) (tabla I).

Tabla I. Clasificación etiopatogénica de las anemias hemolíticas

Anemias hemolíticas corpusculares (por anomalías intrínsecas de los hematíes)

- Congénitas:
 - Alteraciones de la membrana eritrocitaria:
 - Esferocitosis hereditaria (extravascular)
 - Eliptocitosis hereditaria (extravascular)
 - Estomatocitosis hereditaria (extravascular)
 - Acantocitosis hereditaria (síndrome de McLeod, abetalipoproteinemia) (extravascular)
 - Alteraciones enzimáticas del metabolismo eritrocitario:
 - Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (intravascular)
 - Deficiencia de pirimidina-5-nucleotidasa (extravascular)
 - Deficiencia de piruvatoquinasa (extravascular)
 - Otros defectos enzimáticos
 - Alteraciones en la síntesis de hemoglobinas:
 - Hemoglobinopatías estructurales (extravascular fundamentalmente)
 - Síndromes talasémicos (extravascular)
- Adquiridas:
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) (intravascular)

Anemias hemolíticas extracorpúsculares (por anomalías extrínsecas a los hematíes, adquiridas)

- Destrucción inmune (mediada por anticuerpos):
 - Anemia hemolítica autoinmune (AHAI) (autoanticuerpos):
 - AHAI por anticuerpos calientes (extravascular)
 - AHAI por anticuerpos fríos (extravascular o intravascular)
 - Hemoglobinuria paroxística “al frío” por hemolisinas bifásicas (intravascular)
 - Anemia hemolítica aloinmune (aloanticuerpos):
 - Reacción postransfusional (intravascular o extravascular)
 - Enfermedad hemolítica del recién nacido (extravascular)
 - Anemia hemolítica inmune mediada por anticuerpos a fármacos
- Causas no inmunes:
 - Mecánicas:
 - Microangiopatías: CID, PTT, SHU (intravascular)
 - Prótesis valvulares (intravascular)
 - Hemoglobinuria de la marcha y del deporte (intravascular)
 - Agentes físicos o químicos (intravascular)
 - Gérmenes-parásitos (malaria, *Clostridium welchii*) (intravascular)
 - Activación excesiva del sistema monocito-macrófago (hiperesplenismo) (extravascular)

CID: coagulación intravascular diseminada; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SHU: síndrome urémico hemolítico.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HEMÓLISIS

Desde el punto de vista fisiopatológico, los mecanismos de destrucción eritrocitaria son de dos tipos:

- Hemólisis intravascular: destrucción en la circulación sanguínea.
- Hemólisis extravascular: al ser fagocitados los hematíes por los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico (en el hígado, el bazo, y la médula ósea).

Aunque en ocasiones exista un componente mixto, el predominio de uno de ellos generará una expresión clínica diferente en cada caso.

La hemólisis intravascular implica la rotura del eritrocito (lisis) en el compartimento vascular. Se produce liberación de hemoglobina al plasma (*hemoglobinemia*) con posibilidad de eliminación por orina (*hemoglobinuria*). La

hemoglobina libre en plasma se une a la haptoglobina, formando un complejo que es transportado al hígado. En el parénquima hepático, se libera el grupo hemo de la hemoglobina que se convierte en hierro y biliverdina, que posteriormente se cataboliza a bilirrubina indirecta. Cuando se supera la capacidad fijadora de la haptoglobina, la hemoglobina libre restante en el plasma es eliminada por el riñón, donde es capturada por las células tubulares que la degradan, y acumulan el hierro en forma de hemosiderina. En el sedimento urinario se puede observar, mediante tinción de Perls, la presencia de hemosiderinuria en las células descamativas. Cuando la hemólisis es intensa y supera la capacidad de fijación del riñón, la hemoglobina se elimina por orina, lo que da a la misma un color oscuro característico (fig. 1).

La hemólisis extravascular implica, en realidad, una exacerbación de los mecanismos fisiológicos de retirada de

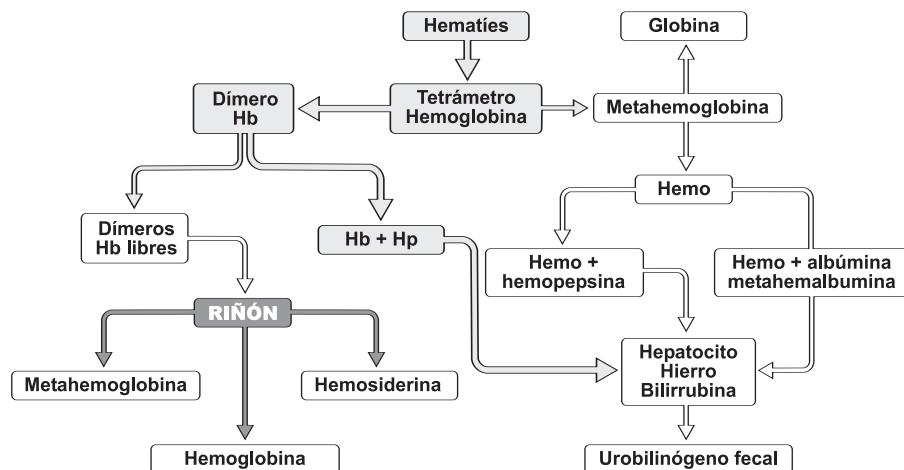


Fig. 1. Rotura de los hematíes en el torrente vascular. Hemólisis intravascular. Las flechas rellenas de color son las vías metabólicas principales.

Hb: hemoglobina; Hp: haptoglobina.

eritrocitos senescentes por el sistema monocito-macrófago. Los macrófagos del bazo, del hígado y de la médula ósea fundamentalmente identifican hematíes anómalos, dañados o recubiertos de IgG y/o C3d y los fagocitan. En el interior de los lisosomas, son degradados en lípidos, proteínas y grupo hemo. Éste último libera hierro y biliverdina, que es catabolizada a bilirrubina. En los casos de hemólisis crónica, es frecuente la presencia de esplenomegalia, principal órgano de captura y destrucción de hematíes alterados (fig. 2).

CLÍNICA DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO

Las manifestaciones clínicas son muy variables, y dependen de la intensidad de la anemia, de su forma de

presentación aguda o crónica y del mecanismo fisiopatológico.

El cuadro clínico puede presentarse de forma brusca, con anemia sintomática (mareo, astenia, palpitaciones), malestar general, dolor abdominal, ictericia y/o palidez y orinas "oscuras" debidas a hemoglobinuria. Esta presentación aguda orienta a un mecanismo de hemólisis intravascular, posiblemente debido a algún agente externo que ha dañado o desencadenado la hemólisis (deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa [G6PD], anemia hemolítica medicamentosa), o bien a un proceso inmune o mecánico adquirido (anemia hemolítica autoinmune, microangiopatía, hemoglobinuria paroxística nocturna [HPN]).

La presencia de anemia con palidez mucocutánea, ictericia conjuntival y presencia de esplenomegalia orienta a un proceso crónico de hemólisis, funda-

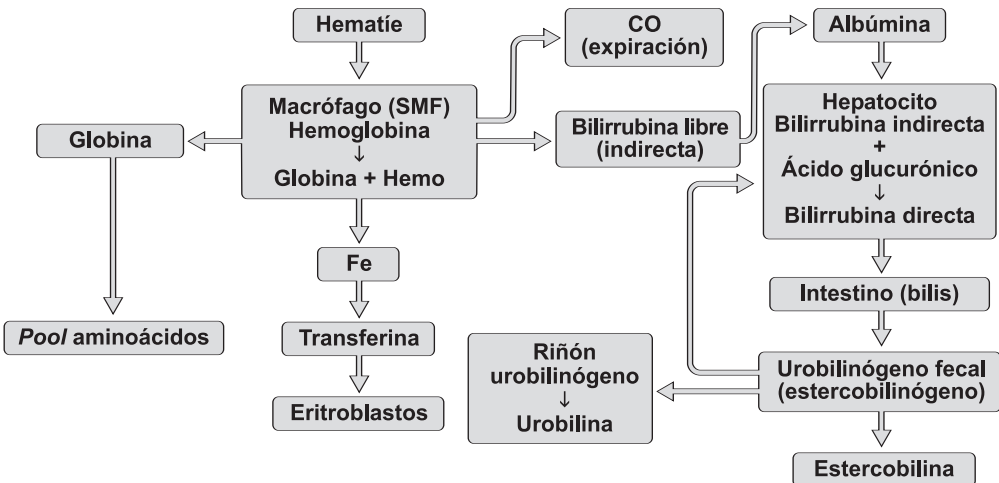


Fig. 2. Destrucción de los hematíes en el sistema mononuclear fagocítico. Hemólisis extravascular. CO: monóxido de carbono; Fe: hierro.

mentalmente, extravascular. Cuando aparece en personas jóvenes o niños, habrá que informarse de antecedentes familiares, por la posibilidad de una anemia hereditaria por defectos eritrocitarios de la membrana, hemoglobinopatías, etc. La persistencia de una anemia hemolítica crónica conduce a unas complicaciones sistémicas que dependerán de la intensidad de dicha hemólisis.

En la historia clínica es fundamental recoger todos los datos que nos orienten hacia la posible etiología del cuadro hemolítico:

- La velocidad de comienzo de los síntomas, para diferenciar procesos agudos de crónicos.
- Antecedentes familiares de anemia o ictericia, para saber si la causa es congénita o adquirida.
- Antecedentes personales perinatales, de anemia, ictericia o requerimientos transfusionales en el primer año de vida.
- Presencia de ictericia, esplenomegalia y signos de hemólisis extravascular.
- Antecedentes de litiasis biliar, en relación con hiperexcreción de bilirrubina en cuadros de hemólisis extravascular crónica.
- Retraso de crecimiento en niños o malformaciones óseas, úlceras en piernas, datos de un proceso crónico, generalmente de origen congénito.
- Antecedentes de infecciones, fármacos o ingesta de determinados alimentos (habas), como posibles desencadenantes, así como episodios previos de orinas oscuras de "color Coca-cola".
- Relación o no con la exposición al frío, que oriente a cuadros de anemias hemolíticas por anticuerpos fríos o hemolisinas bifásicas.

La tabla II resume los hallazgos clínicos más importantes de los síndromes hemolíticos.

Diagnóstico

El hallazgo en el paciente de una anemia con reticulocitosis, es decir, con

Tabla II. Manifestaciones clínicas del síndrome hemolítico

- Síndrome anémico (astenia, disnea, taquicardia, mareo)
- Ictericia mucocutánea
- Esplenomegalia
- Hemoglobinuria e insuficiencia renal (en hemólisis intravascular)
- Complicaciones por hemólisis crónica:
 - Alteraciones del desarrollo óseo
 - Infecciones de repetición
 - Litiasis biliar
 - Úlceras en miembros inferiores
 - Crisis aplásicas (por parvovirus B19)
 - Crisis hemolíticas
 - Hemosiderosis
 - Trombosis

aumento de eritropoyesis, implica el diagnóstico diferencial entre hemólisis, hemorragia o crisis reticulocitaria por recuperación tras una anemia carencial. Los datos analíticos de destrucción celular nos orientan al diagnóstico de hemólisis (aumento de bilirrubina indirecta, lactatodeshidrogenasa, disminución de la haptoglobina-hemoglosuria) (tabla III). La determinación de la vida media eritrocitaria con hematíes marcados con un isótopo radiactivo (cromo 51), que está disminuida en una prueba útil, no nos orienta al diagnóstico etiológico y, además, suele ser innecesaria, puesto que los hallazgos anteriores permiten el diagnóstico de la mayoría de los cuadros hemolíticos.

El examen morfológico de los hematíes en una extensión de sangre periférica (frotis) nos ayuda al diagnóstico etiológico (fig. 3, capítulo 2). Entre los defectos corpusculares, la esferocitosis hereditaria es la causa más frecuente de anemia hemolítica

congénita. Un test de Coombs directo negativo nos proporciona el diagnóstico diferencial con la anemia hemolítica autoinmune (AHA) (fig. 8, capítulo 2). En el caso de AHA por anticuerpos fríos, es frecuente la presencia de *rouleaux* (hematíes apilados). Otros defectos hereditarios de la membrana no esferocíticos son mucho más infrecuentes: eliptocitosis hereditaria (hematíes con mayor diámetro longitudinal); piropoiquilocitosis hereditaria, una forma particular de esta eliptocitosis entidad abigarrada e infrecuente que puede observarse en neonatos y que, ocasionalmente, puede llegar a desaparecer con la edad; y estomatocitosis hereditaria (hematíes con un aclaramiento hemoglobínico central que simula la forma de una boca o estoma). La presencia de esquistocitos es indicativa de hemólisis mecánica. En determinadas hemoglobinopatías, se observan cuerpos de Heinz (precipitados de moléculas de

Tabla III. Datos diagnósticos del síndrome hemolítico

- Aumento de eritropoyesis:
 - Aumento de reticulocitos
 - Frotis de sangre periférica con macrocitosis y policromatofilia (indicativos de reticulocitosis) y, en ocasiones, presencia de eritroblastos, trombocitosis y leucocitosis por aumento del estímulo de producción en médula ósea
- Anomalías morfológicas en los hematíes:
 - Esferocitos, poiquilocitos, esquistocitos, drepanocitos
 - Alteraciones en la fragilidad osmótica
- Aumento de destrucción eritrocitaria:
 - Aumento de bilirrubina indirecta
 - Aumento de lactatodeshidrogenasa
 - Disminución de haptoglobina
 - Hemoglobinemia (hemoglobina libre en plasma)
 - Hemoglobinuria (hemoglobina libre en orina)
 - Hemosiderinuria (acúmulos de hemosiderina en sedimento urinario)
 - Metahemalbuminemia

Tabla IV. Diagnóstico diferencial en alteraciones morfológicas del eritrocito

Morfología	Enfermedad congénita	Enfermedad adquirida
Esquistocitos		Anemias hemolíticas microangiopáticas, hemólisis por válvulas cardíacas, intoxicación por ciclosporina
Esferocitos	Esferocitosis hereditaria Eliptocitosis esferocítica	Anemia hemolítica inmune (por autoanticuerpos, aloanticuerpos o fármacos)
Eliptocitos	Eliptocitosis congénita	Anemia megaloblástica, ferropenia
Estomatocitos	Estomatocitosis congénita	Cirrosis hepática, hepatopatía de origen enólico
Excentrocitos	Deficiencia de G6PD	
Equinocitos	Deficiencia de piruvatoquinasa	Uremia, hepatopatía neonatal, circulación extracorpórea
Punteado basófilo	Deficiencia de pirimidina-5-nucleotidasa, talasemias	Saturnismo (intoxicación por plomo), leucemia, anemia refractaria
Cuerpos de Heinz	Hemoglobinas inestables Deficiencia de G6PD	

G6PD: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

hemoglobinas) en los hematíes. De todas formas, en todos estos casos, es importante descartar las causas secundarias como origen de estas morfologías anómalas eritrocitarias, porque presentan una mayor incidencia que la etiología hereditaria (ver tabla IV).

ALTERACIONES HEREDITARIAS DE LA MEMBRANA

La membrana eritrocitaria está compuesta por una doble capa lipídica atra-

vesada por proteínas transmembrana. En la parte interna de la membrana, hay una red de proteínas, denominadas "del esqueleto", que están unidas a las proteínas transmembrana a través de otras de unión (fig. 3; fig. 8, capítulo 1). Esta estructura permite a los hematíes ser flexibles y deformarse al atravesar los capilares estrechos de la microvasculatura. Cuando existen defectos en la membrana celular, pierden esta capacidad de deformación, y se acorta su vida media al ser retirados precozmente de la circu-

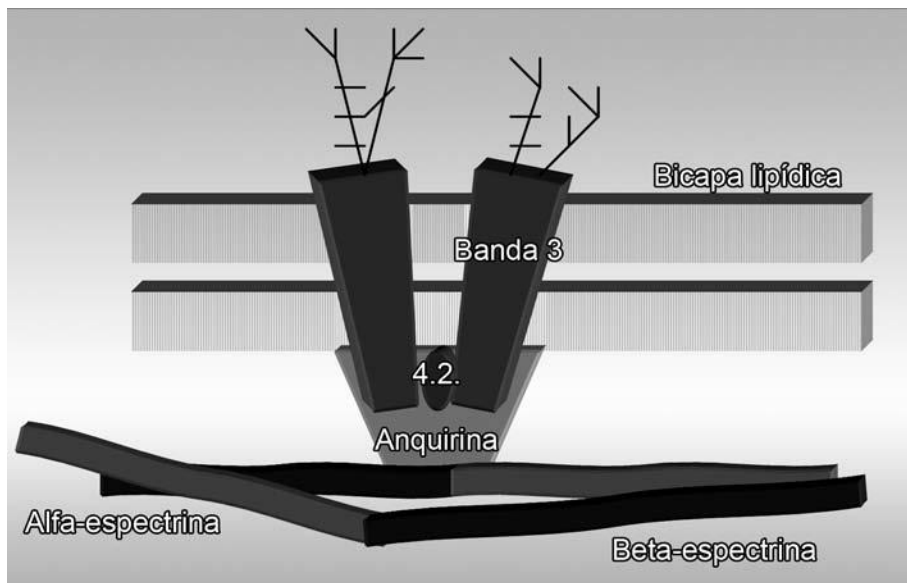


Fig. 3. Representación esquemática de la membrana eritrocitaria.

lación por el bazo, cuyos estrechos sinusoides no pueden atravesar. Además de alterarse sus propiedades mecánicas, también puede dañarse el flujo pasivo de iones a través de la membrana.

Esferecitosis hereditaria

La esferecitosis hereditaria constituye una forma común de anemia hemolítica hereditaria en Europa (con una incidencia de 1/2.000 individuos en población caucasiana). Engloba un grupo heterogéneo de trastornos en cuanto a gravedad clínica, defectos de proteínas y forma de transmisión familiar. La característica común de todas las formas de esferecitosis hereditaria es la pérdida de superficie de la membrana celular y un cambio de la forma del eritrocito de discoide a esferecítica (fig. 4). Ello implica la pérdida de su

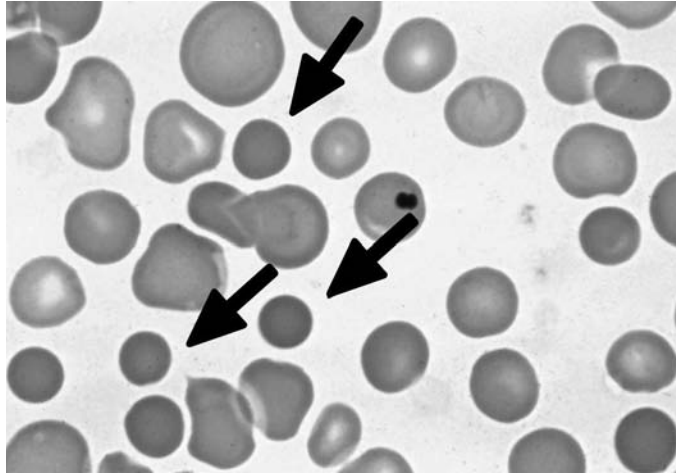
capacidad de deformabilidad, por lo que los *esferecitos* son atrapados y retirados de la circulación por el bazo, y su vida media se acorta.

La morfología eritrocitaria anormal se debe a un defecto, a veces combinado, de proteínas del esqueleto de la membrana. Las mutaciones más frecuentes se encuentran en la anquirina, y después en espectrina, banda 3 o proteína 4. Generalmente se transmiten de forma autosómica dominante, aunque hay casos de transmisión recesiva y casos *de novo* sin aparente historia familiar.

Clínica

La clínica es muy variable, desde el portador asintomático a casos de hemólisis grave. La gravedad del cuadro se valora en función del grado de anemia, reticulocitosis y actividad hemolítica.

Fig. 4. Imagen de extensión de sangre periférica de un paciente con esferocitos (hematíes sin palidez central y de menor diámetro que los normales).



Los casos leves de esferocitosis hereditaria (30%) se diagnostican de forma casual en pacientes adultos que presentan cálculos y cólicos biliares (presentes en más del 50% de los sujetos), estudio de familiares asintomáticos o durante la gestación. La presencia de esferocitos y reticulocitosis junto con una leve esplenomegalia y/o hiperbilirrubinemia son los datos que orientan al diagnóstico. En estos pacientes con hemólisis compensada, se pueden producir crisis hemolíticas, desencadenadas por infecciones virales, sobre todo las que cursan con esplenomegalia (como la monucleosis infecciosa) o crisis aplásicas en las infecciones por parvovirus B19 o virus influenza, que provocan una disminución de producción eritroide.

En los casos moderados (60%) o graves (10%) de esferocitosis hereditaria, la clínica puede aparecer precozmente, incluso en el periodo perinatal, con ictericia y anemia a los pocos días de vida. Algunos neonatos pueden requerir transfusiones periódicas, sobre todo durante el primer año de vida, por incapacidad de mantener una respuesta eritropoyética adecuada. Los casos mode-

rados mantienen una anemia con hemoglobina entre 8 y 11 g/dl, pero los casos graves con frecuencia requieren transfusiones periódicas.

Diagnóstico

La mayoría de los casos (75%) presentan historia familiar de esferocitosis hereditaria o, al menos, de ictericia, cálculos biliares y anemia. En casos claros con antecedentes familiares, y con hallazgos típicos, esferocitos en extensión de sangre periférica, reticulocitosis, test directo de antiglobulina (test de Coombs directo) negativo, hiperbilirrubinemia y esplenomegalia, se puede establecer el diagnóstico sin pruebas adicionales.

En ausencia de antecedentes familiares, el diagnóstico diferencial más importante es con la AHAI, que se presenta también con esferocitos y datos de anemia hemolítica regenerativa, pero con test de Coombs directo positivo. Hay que tener en cuenta otros defectos de membrana y realizar otras pruebas de laboratorio.

Algunas técnicas de diagnóstico se basan en la mayor fragilidad del esferocito a medios hipotónicos o ácidos (test de fragilidad osmótica), aunque existen muchos factores que influyen en estas técnicas, que pueden dar tanto falsos positivos como enmascarar el diagnóstico. El análisis por electroforesis de las proteínas de membrana eritrocitaria orienta al diagnóstico molecular en casos de afectación grave y diagnóstico no concluyente por la morfología eritrocitaria o los antecedentes familiares.

Tratamiento

La medida más efectiva para reducir el grado de hemólisis es la esplenectomía, que permite alargar la vida media de los hematíes. Sin embargo, dado que se incrementa el riesgo de infecciones potencialmente muy graves, como sepsis por bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo, *Haemophilus*), esta medida debe valorarse en función de los síntomas clínicos y de las complicaciones, y sólo se indica en anemias graves que requieren transfusiones periódicas. Cuando existe clínica de cólicos biliares por litiasis biliar, la colecistectomía se puede realizar en el mismo acto quirúrgico de la esplenectomía. Antes de la cirugía, se recomienda vacunación contra neumococo, meningococo y *Haemophilus*.

En caso de niños, se intenta demostrar esta cirugía al menos hasta los 6 años de edad y, además de la vacunación adecuada, se recomienda profilaxis antibiótica durante unos años para reducir el riesgo infeccioso.

En pacientes con anemia grave o en crisis aplásicas, está indicada la transfusión de hematíes y los suplementos de ácido fólico, y se debe vigilar la sobrecarga férrica e incluso plan-

tear tratamiento quelante si es necesario. En el caso de neonatos con anemia, está indicado el uso de agentes eritropoyéticos (eritropoyetina) que estimulen la producción de hematíes hasta los 9-12 meses de vida.

Eliptocitosis hereditaria

La eliptocitosis hereditaria también es otro trastorno de la membrana eritrocitaria que engloba una serie de trastornos heterogéneos, caracterizados por la presencia de hematíes en forma elíptica en la extensión de sangre periférica. Se transmite de forma autosómica dominante. También la presentación clínica es variable: desde portadores asintomáticos a anemias muy graves en los raros casos homocigotos.

En todos los casos, se produce una inestabilidad de la membrana eritrocitaria, que conduce a la transformación de la forma discoide a eliptocito (fig. 5) y, en casos graves, a la fragmentación de la membrana y de las formas eritroides aberrantes (poiquilocitos, esquistocitos). Esto es el resultado de defectos en las uniones laterales de proteínas de la membrana del esqueleto, sobre todo, por defectos en la espectrina alfa y beta.

La esplenectomía también mejora la sintomatología en aquellos casos con anemia grave.

Una entidad que se engloba dentro de este grupo de eliptocitosis hereditaria es la piropoiquilocitosis hereditaria, en pacientes homocigotos o dobles heterocigotos para mutaciones en la espectrina que conducen a la imposibilidad de formar dímeros de ella. Es una entidad abigarrada e infrecuente que puede observarse en neonatos y que, ocasionalmente con la edad, puede llegar a desaparecer.

Fig. 5. Eliptocitosis hereditaria. Eliptocitos (flechas).



Otros defectos de la membrana eritrocitaria

La ovalocitosis hereditaria tiene una alta prevalencia (5-25%) en ciertas áreas endémicas de malaria del sureste asiático. A pesar de la marcada rigidez de la membrana eritrocitaria de los ovalocitos, los afectados apenas tienen una hemólisis mínima. Esta enfermedad es el único trastorno de la membrana eritrocitaria, que viene determinado por una única mutación, una delección de 27 pares de bases en el gen de una proteína transmembrana (banda 3).

Otros defectos hereditarios de la membrana producen trastornos que afectan al intercambio iónico a través de la membrana eritrocitaria. Los defectos moleculares no están tan claramente definidos como en las entidades anteriores. En la xerocitosis, se produce una deshidratación celular, con aumento de la concentración media de hemoglobina corpuscular y disminución de la resistencia osmótica y, en general, se produce una anemia leve.

Sin embargo, en la estomatocitosis, los hematíes hiperhidratados, con fragilidad osmótica aumentada, producen una clínica de anemia grave.

ENZIMOPATÍAS CONGÉNITAS

Deficiencia de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

Es una enfermedad genética frecuente, ligada al cromosoma X, que afecta en el mundo a unas 400 millones de personas. Su prevalencia es mayor en zonas endémicas de malaria por conferir una relativa protección contra esta infección.

La G6PD es una enzima que interviene en la vía de las pentosas-fosfato y que proporciona a las células capacidad reductora, esencial en muchas reacciones enzimáticas para evitar el estrés oxidativo celular. Existen múltiples variantes de esta enzima (mediterránea, asiática, africana), lo que se denomina "polimorfismos", y tam-

bién mutaciones *de novo*, que conducen a una inadecuada función de la enzima. Cuando los hematíes son sometidos a sustancias oxidativas, no tienen capacidad para neutralizarlas y se produce precipitación de las moléculas de hemoglobina (cuerpos de Heinz) (fig. 6), rigidez de la célula y hemólisis.

Clinica

La mayoría de los pacientes con deficiencia de G6PD no presentan clínica de forma habitual. Aunque pueden sufrir una crisis hemolítica intravascular aguda, caracterizada por malestar, dolor abdominal y orinas oscuras, cuando se exponen a procesos infecciosos, a algunos fármacos (antipalúdicos, sulfonamidas, sulfonas, cloranfenicol, ácido nalidíxico, nitrofurantoínas, etc.) o a ingestión de habas (favismo) que les someten a un estrés oxidativo. En general, las crisis son autolimitadas.

En algunas variantes esporádicas de G6PD, y sobre todo en varones, se produce una forma crónica de anemia hemolítica congénita no esferocítica. Sus manifestaciones clínicas son simi-

lares a otros procesos hereditarios que mantienen un grado de hemólisis crónico. Además, pueden también desarrollar crisis agudas tras la exposición a agentes oxidantes como los descritos anteriormente.

En individuos con deficiencia de G6PD se ha observado una mayor frecuencia de ictericia neonatal, con riesgo de afectación neurológica (*kernicterus*) por niveles elevados de bilirrubina. En poblaciones con alta prevalencia de deficiencia de G6PD, es aconsejable una detección precoz de los casos para instaurar medidas que eviten la encefalopatía neonatal por hiperbilirrubinemia.

Diagnóstico

La prevalencia de la enfermedad en ciertas poblaciones, así como los antecedentes de exposición a agentes oxidativos y la consecuente clínica de hemólisis intravascular aguda, son los datos característicos para el diagnóstico de la enfermedad. Se confirma mediante la medición de la actividad enzimática de la G6PD, aunque es conveniente realizarla una vez que se ha superado la crisis aguda.

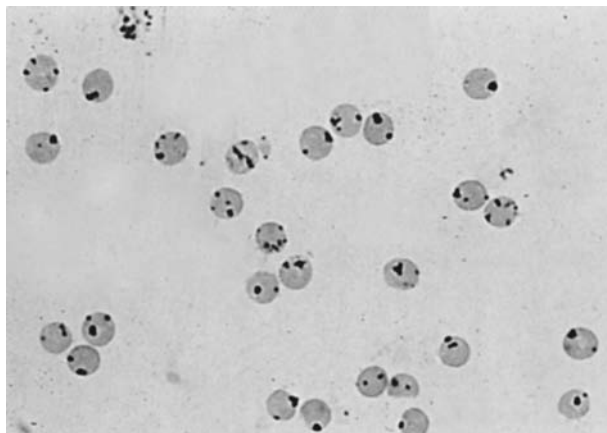


Fig. 6. Cuerpos de Heinz en los hematíes (véase texto).

Tratamiento

Las crisis agudas suelen ser autolimitadas, aunque se debe mantener un buen grado de hidratación del paciente y vigilar los posibles requerimientos de transfusión de concentrados de hematíes. Estas crisis se previenen evitando la exposición a los agentes oxidativos.

En los casos de hemólisis crónica, se puede plantear realizar una esplenectomía si se requieren múltiples transfusiones o se precisa colecistectomía por cálculos biliares.

Deficiencia de piruvatocinasa

La enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva, y su incidencia es baja: sólo hay descritos unos 500 casos, aunque es muy probable que existan más no comunicados. La piruvatocinasa es una de las enzimas que participa en la vía de la glucólisis anaerobia, y su deficiencia origina que no se produzca energía suficiente, en forma de trifosfato de adenosina (ATP), en los hematíes para mantener su función e integridad celular.

La clínica se produce en pacientes homocigotos o doble heterocigotos, con un grado de hemólisis crónica de variable intensidad en función de la variante mutacional de la enzima. Los casos más graves se diagnostican en la infancia; incluso se han descrito casos de afectación grave en el feto, incluso *hydrops fetalis*, y en el recién nacido, con anemia e ictericia que requieren exanguinotransfusión y dependencia transfusional. Los casos más leves presentan una hemólisis crónica compensada, y sólo se transfunden ocasionalmente en caso de infecciones o embarazo.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de piruvatocinasa eritrocitaria. La esplenectomía está indicada para reducir o eliminar las necesidades transfusionales en individuos más afectados. La sobrecarga de hierro es otro problema que hay que vigilar en estos pacientes con transfusiones de forma crónica.

Deficiencia de pirimidín-5-nucleotidasa

Esta enzima pertenece a la vía del metabolismo nucleotídico. La deficiencia hereditaria es rara, y produce una anemia hemolítica compensada, aunque con crisis eritroblastopénicas transitorias en la infancia. La sospecha diagnóstica inicial viene dada por un punteado basófilo grosero en los hematíes, debido a una degradación anormal del ácido ribonucleico (ARN) ribosómico. El diagnóstico definitivo de esta entidad se realiza con la medición de la actividad enzimática intraeritrocitaria.

La tabla V resume las principales características de estos cuadros hemolíticos por alteraciones intrínsecas de los hematíes.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Se trata de una entidad en la que se produce un grado variable de hemólisis intravascular por un defecto, en este caso adquirido, de la membrana eritrocitaria. Sin embargo, esta enfermedad se asocia a una serie de alteraciones moleculares que se traducen en un cuadro clínico complejo, por lo que no puede considerarse estrictamente sólo como una anemia hemolítica.

Tabla V. Datos fisiopatológicos, clínicos y diagnóstico, y tratamiento en anemias hemolíticas hereditarias por defectos intrínsecos

Entidad	Mecanismo	Clínica	Hallazgos diagnósticos	Tratamiento
Anemias hemolíticas hereditarias por trastornos de la membrana eritrocitaria				
Esfereocitosis hereditaria	Deficiencia de proteínas de membrana de los hematíes (anquirina, banda 3, β -espectrina, α -espectrina, proteína 4.2)	Anemia leve-grave Ictericia, litiasis biliar Úlceras en extremidades Esplenomegalia	Esfereocitos, Coombs directo negativo Aumento de fragilidad osmótica Análisis de las proteínas del esqueleto de membrana	Ácido fólico Esplenectomía en casos graves, con buena respuesta Transfusiones crónicas
Eliptocitosis congénita y trastornos relacionados	Deficiencia de proteínas de membrana de los hematíes (β -espectrina, α -espectrina, proteína 4.1, glicoforina C)	Anemia leve-grave Ictericia, litiasis biliar Úlceras en extremidades Esplenomegalia	Eliptocitos, esfereocitos (forma esfereocítica) Aumento de fragilidad osmótica en casos graves Análisis de las proteínas del esqueleto de membrana	Ácido fólico Esplenectomía en casos graves, con buena respuesta Transfusiones crónicas
Estomatocitosis hereditaria y trastornos relacionados	Alteraciones en la permeabilidad iónica de la membrana (sobre todo del sodio)	Anemia moderada-grave (en estomatocitosis y xerocitosis hereditaria)	Estomatocitos (fragilidad osmótica aumentada) Xerocitos (fragilidad osmótica disminuida)	Esplenectomía (resultado variable)
Anemias hemolíticas hereditarias por defectos de enzimas eritrocitarias				
Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD)	Deficiencia enzimática de la vía del metabolismo oxidorreductor. Los agentes oxidantes producen desnaturalización de la hemoglobina, (cuerpos de Heinz) y destrucción de hematíes por el bazo	Hemólisis agudas, si exposición a agentes oxidantes, infecciones, ingesta de habas Anemia hemolítica crónica (excepcional)	Excentrocitos, cuerpos de Heinz Deficiencia de la enzima G6PD	Evitar sustancias oxidantes y la ingesta de habas frescas Tratamiento de las crisis agudas intravasculares

Tabla V. Datos fisiopatológicos, clínicos y diagnóstico, y tratamiento en anemias hemolíticas hereditarias por defectos intrínsecos (cont.)

Anemias hemolíticas hereditarias por defectos de enzimas eritrocitarias (continuación)				
Deficiencia de pirimidina-5-nucleotidasa	Deficiencia enzimática de la vía del metabolismo nucleotídico	Anemia hemolítica, generalmente compensada Crisis eritroblastopénicas	Punteado basófilo. Deficiencia de la enzima pirimidina-5-nucleotidasa	Esplenectomía en casos graves, con respuesta parcial
Deficiencia de piruvatocinasa	Deficiencia enzimática de la vía de la glucólisis anaerobia	Anemia leve-grave Ictericia, litiasis biliar Úlceras en extremidades Esplenomegalia	Deficiencia de la enzima piruvatocinasa	Esplenectomía en casos graves, con respuesta parcial Transfusiones crónicas

Fisiopatología

La enfermedad se produce por una proliferación clonal de células progenitoras hematopoyéticas que presentan un defecto en el gen *PIG-A*, debido a una mutación somática, que conduce a la alteración de la síntesis del glucosil-fosfatidil-inositol (GPI), una molécula requerida para el anclaje de diferentes proteínas a la membrana celular, entre las que destacan:

- Proteínas que regulan la activación del complemento, como el antígeno CD59 (inhibidor de membrana de la lisis reactiva), el factor acelerador del Decay (CD55) y la proteína de unión al C8.
- Importantes moléculas inmunológicas como el CD14, CD16 y el CD58 (LAF-3).
- Enzimas de membrana como la acetilcolinesterasa, la fosfatasa alcalina granulocítica y la 5-ecto-nucleotidasa.

El defecto de estas proteínas en la superficie celular de hematíes, leucocitos y plaquetas se traduce en una entidad clínica con múltiples manifestaciones, de intensidad variable en función de la mayor o menor expansión del clon mutado con respecto a la hematopoyesis residual normal.

Clínica

El cuadro clínico es complejo y variable según los individuos. Puede predominar un componente de hemólisis intravascular por aumento de sensibilidad a la lisis por complemento de los hematíes, o asociarse fundamentalmente a un cuadro de citopenias por aplasia medular. La tendencia a complicaciones trombóticas también influye en el pronóstico de la enfermedad.

- *Hemólisis intravascular*. En la HPN, los hematíes presentan reducción o ausencia de proteínas reguladoras del complemento (CD55 y CD59), que protegen a la

célula de la acción lítica desencadenada por la activación del complemento, por lo que son más vulnerables a la lisis mediada por éste. Los pacientes presentan un cuadro de anemia hemolítica crónica (astenia, palidez, subictericia) que se asocia además a episodios de crisis de hemólisis aguda relacionados con infecciones recurrentes o ejercicio intenso. Estas crisis agudas, generalmente de hemólisis intravascular, se caracterizan por dolor lumbar y hemoglobinuria (orinas oscuras, de color "Coca-cola").

- **Manifestaciones sistémicas.** La hemólisis intravascular produce liberación de hemoglobina libre al plasma, que se une al óxido nítrico y lo retira de la circulación y, cuando se excede la capacidad de síntesis del mismo, se producen manifestaciones clínicas por depleción del mismo en los tejidos. Las más habituales en HPN son fatiga, dolor abdominal, espasmos esofágicos, disfunción eréctil y posiblemente los procesos trombóticos asociados.
- **Trombofilia.** Las complicaciones trombóticas, generalmente venosas, son una causa importante de mortalidad en pacientes con HPN. La hemólisis crónica y la depleción de óxido nítrico pueden aumentar la agregación plaquetaria y favorecer la formación del trombo. Además, las plaquetas con defecto HPN que intentan reparar los daños por la lisis del complemento originan microvesículas con un potente efecto procoagulante. Otros defectos de moléculas ancladas a la célula por la GPI conducen a una alteración en la fibrinólisis, lo que lleva a un

estado protrombótico. Más infrecuente es la presencia de fenómenos hemorrágicos en pacientes con HPN.

- **HPN clásica frente anemia aplásica/HPN.** El cuadro de HPN clásica se caracteriza por el predominio de hemólisis, con anemia y reticulocitos elevados, y médula ósea normocelular o hipercelular. En pacientes con anemia aplásica/HPN predominan las citopenias (anemia, leucopenia, tromboopenia) debido a la insuficiencia medular y, aunque también se demuestra la existencia de una población celular con defecto de GPI, los datos de hemólisis son mínimos o indetectables.

Diagnóstico

Los datos analíticos de hemólisis intravascular dependerán de la gravedad de la misma. Se puede detectar hemoglobinuria o, si la hemólisis no es muy intensa, mediante tinción de Perls se identificará hemosiderinuria (fig. 7). Clásicamente, para orientar el diagnóstico se han empleado diferentes pruebas de provocación de hemólisis por complemento en suero acidificado (test de Ham) o en sucrosa (test de sucrosa).

Actualmente, es posible utilizar anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas ancladas por GPI (CD55, CD59, CD58, CD14 o CD16). Mediante citometría de flujo se puede estudiar su presencia o no en la membrana celular (fig. 8). Al menos, dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra estas proteínas y el estudio en al menos dos líneas celulares (por ejemplo, eritrocitos y granulocitos) son obligados para el diagnóstico de HPN. El monoclonal

Fig. 7. Tinción del Perl's, que muestra hemosiderina en la orina.

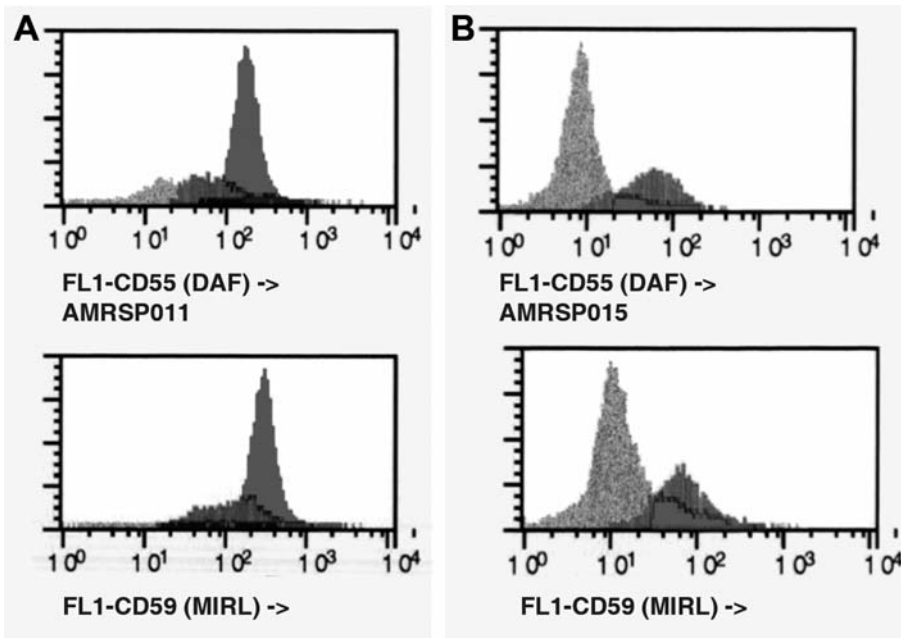
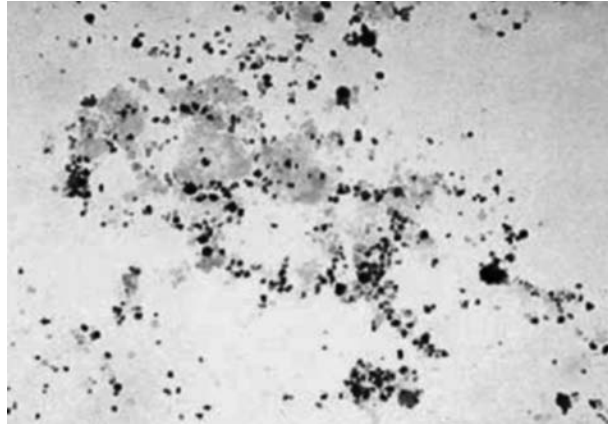


Fig. 8. Expresión de proteínas ancladas por GPI (CD55, CD59). A. Expresión positiva de CD55 y CD59 (pico rojo) en neutrófilos en un control sano. B. Expresión negativa de CD55 y CD59 (pico gris) en la mayoría de neutrófilos de un paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna, y sólo una pequeña proporción (pico rojo) expresan CD55 y CD59.

dirigido contra CD59 es uno de los más ampliamente utilizados por expresarse en la mayoría de las células hematopoyéticas.

Tratamiento y pronóstico

La HPN es una enfermedad grave, aunque su evolución clínica y su pronóstico es muy variable, y depende de la intensidad del defecto en el clon HPN. Muy pocos pacientes fallecen en los primeros meses del diagnóstico. El curso típico es a brotes, y existen casos en los que hay remisión espontánea, pero es más frecuente la evolución a aplasia medular, leucemia aguda o síndrome mielodisplásico. Complicaciones trombóticas graves, como el síndrome de Budd-Chiari (trombosis de las venas suprahepáticas) ensombrecen también el pronóstico de la enfermedad.

El trasplante de médula ósea alogénico es el único tratamiento curativo y debe plantearse en los pacientes jóvenes con mala evolución. En el resto de casos, se requerirá tratamiento de soporte, como transfusiones, antibióticos o anticoagulantes en caso de complicaciones trombóticas.

Recientemente, se dispone de un tratamiento dirigido específicamente para controlar la hemólisis en pacientes con HPN. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que está dirigido contra la fracción C5 e inhibe la activación final del complemento. En los diferentes estudios clínicos realizados, su administración conduce a la estabilización de los niveles de hemoglobina y a la reducción de los requerimientos transfusionales, así como a la mejora en la calidad de vida de los pacientes con HPN clásica.

HEMOGLOBINOPATÍAS. TALASEMIAS

***Por la Dra. A. Villegas,
Dra. M. Corral,
Dr. J. M.^a Moraleda**

Introducción. Estructura de la hemoglobina humana normal. Trastornos de la hemoglobina. Patogenia de las hemoglobinopatías y talasemias. Hemoglobinopatía "S" (drepanocitosis o anemia de células falciformes). Síndromes talasémicos.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos congénitos de las hemoglobinas (Hb) pueden clasificarse en dos grandes grupos: talasemias, en las que existe un defecto de síntesis de al menos una de las cadenas de globina que forman la Hb, y hemoglobinopatías estructurales, en las que se produce la síntesis de una cadena de globina anormal.

Actualmente se conocen alrededor de 800 variantes de la Hb humana, pero la gran mayoría no afectan a la salud del individuo en estado heterocigoto. La evaluación clínica de los pacientes, el análisis directo del ácido desoxiribonucleico (ADN) y el análisis estructural de las variantes de la Hb han sido fundamentales para la comprensión de estas hemopatías.

ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA HUMANA NORMAL

Todas las Hb humanas tienen una estructura básica similar (fig. 9, capítu-

lo 1): dos pares de cadenas polipeptídicas de globina idénticas, cada una de las cuales se asocia a una porfirina que contiene hierro (grupo hemo). Cada molécula de hemo se asocia a una subunidad de globina, a nivel de un residuo de histidina.

La Hb tiene un peso molecular de 68.000 daltons. El ser humano puede sintetizar seis tipos diferentes de cadenas de globina: alfa (α), beta (β), gamma (γ), delta (δ), épsilon (ϵ) y zeta (ζ). A su vez, las cadenas gamma tienen dos subtipos según el aminoácido 136 sea una alanina (A γ) o una glicina (G γ).

La síntesis de las diferentes cadenas va cambiando a lo largo del desarrollo, de manera que las Hb presentes durante la vida embrionaria y fetal son diferentes de las del adulto (fig. 1). En la tabla I se exponen las Hb humanas más importantes y sus características. El conocimiento de la secuencia de aparición de las cadenas de globina nos ayuda a comprender por qué un déficit en la síntesis de cadenas alfa o gamma se reconoce en el momento del nacimiento, mientras que la deficiencia de cadena beta no se manifiesta

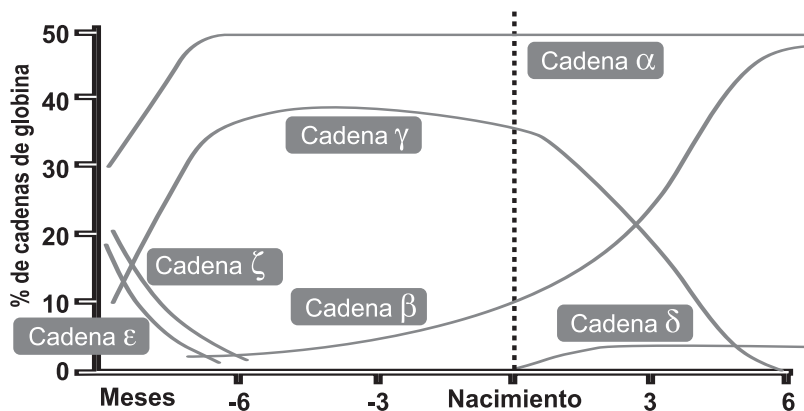


Fig. 1. Síntesis de las cadenas de globina durante el desarrollo prenatal y neonatal.

ta hasta los primeros meses de vida posnatal.

Hemoglobinas embrionarias

Durante el periodo embrionario, cuando la eritropoyesis se produce en

el saco vitelino, se sintetizan la Hb Gower I ($\zeta_2 \epsilon_2$), la Hb Gower II ($\epsilon_2 \alpha_2$) y la Hb Portland ($\zeta_2 \gamma_2$). La Hb Gower I es la primera en aparecer y su síntesis dura menos de 6 semanas, la Hb Gower II y la Portland se sintetizan entre las semanas 4 y 13 de la gestación (tabla I).

Tabla I. Características de las hemoglobinas (Hb) humanas

	Cadenas de globina	% en el adulto	Aumenta	Disminuye
HbA	α_2, β_2	95-97		
HbA2	α_2, δ_2	0,5-3,5	β -talasemia Anemia megaloblástica	Déficit de hierro Anemia sideroblástica
HbF	α_2, γ_2	<1	β -talasemia "Estrés medular"	
HbH	β_4	0	α -talasemia	
Hb Bart	γ_4	0	α -talasemia	
Gower I	ζ_2, ϵ_2	0	Embrión	
Gower II	α_2, ϵ_2	0	Embrión	
Portland	ζ_2, γ_2	0	Embrión	

Todas ellas desaparecen al final del primer trimestre de la gestación y carecen de importancia clínica después del nacimiento.

Hemoglobina fetal ($\alpha_2 \gamma_2$)

La hemoglobina fetal (HbF) se sintetiza en el hígado.

Es la Hb principal desde la semana 8 de la gestación hasta el nacimiento; constituye en este periodo hasta el 75% de la Hb. Se conoce como HbF y consta de dos cadenas alfa y dos cadenas gamma. A partir del nacimiento desciende rápidamente, de forma que, a los 6 meses de vida, no constituye más del 3% y en el adulto es inferior al 1%.

Existen dos subtipos de HbF: la $\alpha_2 \gamma_2$, que predomina en el feto, y la $\alpha_2 A\gamma_2$, cuyos residuos se ven en el adulto.

Hemoglobina del adulto

- *HbA* ($\alpha_2 \beta_2$): es la principal del adulto. Está constituida por dos cadenas alfa y dos cadenas beta, que se sintetizan en los eritroblastos (65%) y reticulocitos (35%).
- *Hemoglobina A2* ($\alpha_2 \delta_2$): en la electroforesis de Hb del adulto normal hay una pequeña porción no superior al 3% que no emigra con el componente principal, y permanece muy próxima al punto de origen. Esta fracción ha sido denominada "A2", y está constituida por dos cadenas alfa y dos cadenas delta.

Debido a la alta proporción de HbA en el adulto (96%), los trastornos que afectan a la síntesis de cadenas gamma o delta tienen pocas consecuencias clínicas en él.

TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA

De forma genérica, los trastornos de la Hb se denominan "hemoglobinopatías". Sin embargo, este término suele reservarse para las alteraciones estructurales producidas por el cambio de un aminoácido (Aa) en una de las cadenas de globina (hemoglobinopatías estructurales), mientras que las ocasionadas por la falta de síntesis parcial o total de una cadena se denominan "talasemias".

Consideraciones genéticas

La síntesis de cada una de las cadenas de la Hb se codifica por genes distintos situados en los cromosomas 11 (familia de genes β) y 16 (familia de genes α).

Los individuos normales heredan dos genes para la cadena beta y la delta, y cuatro genes para la cadena gamma y alfa (tabla I). Los genes para las cadenas épsilon, gamma, delta y beta, ocupan *loci* adyacentes en el cromosoma 11. Los genes α y ζ se localizan en el cromosoma 16 (fig. 2).

Cada gen de globina está compuesto por tres exones (segmentos de ADN que codifican Aa), y dos intrones (segmentos de ADN que no codifican Aa), también llamados "IVS". El primer paso de la transcripción del ADN a ácido ribonucleico (ARN) es la unión al primero de la enzima ARN-polimerasa. Esto se realiza a nivel de la denominada "región promotora", que posee dos secuencias de nucleótidos (TATA box y CCAAT box), esenciales para iniciar la transcripción del ADN. Las mutaciones a este nivel alteran la transcripción, y son la causa de las talasemias. La efectividad de los pro-

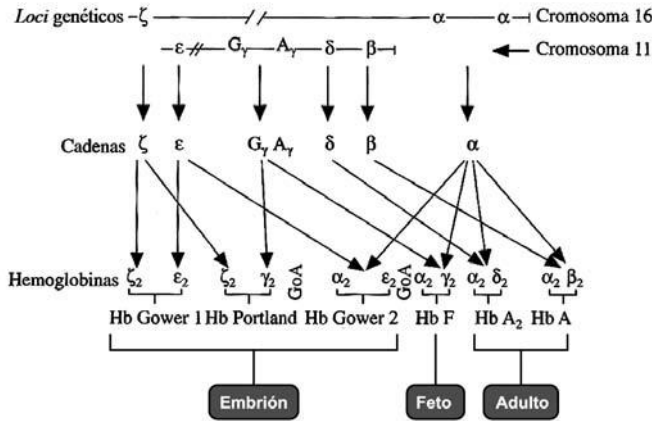


Fig. 2. Control genético de la hemoglobina (Hb) humana.

motores puede ser incrementada por otras secuencias denominadas "favorecedoras". En el extremo 3' del ADN se encuentra la secuencia ATAAAA, que proporciona la señal para el final de la transcripción. El ARN así formado o primario debe madurar y deshacerse de los intrones no codificantes en un complejo procesamiento denominado "splicing". Las zonas de rotura para el "splicing" vienen marcadas por parejas de nucleótidos precisos (GT o AG). Otros cambios son la formación de la región CAP, que señalará el inicio de la traducción y el poli-A en el final. Todo ello da lugar al ARN mensajero maduro, que pasa del núcleo al citoplasma y es traducido en los ribosomas con el resultado final de la formación de la cadena de globina (fig. 3).

La herencia de las Hb anormales sigue la genética mendeliana clásica. Si los dos progenitores son heterocigotos para una variante de Hb como la HbS (drepanocitosis), estadísticamente, el 25% de los hijos serán homocigotos

(SS), el 25% serán normales y el 50% tendrán el rasgo drepanocítico (AS).

Las hemoglobinopatías más frecuentes, S, C y E, son trastornos moleculares de la cadena beta. A veces, el individuo hereda dos variantes diferentes de la cadena beta, una de cada progenitor. La enfermedad de la HbSC es un ejemplo de ese estado heterocigótico doble. También la patología del gen β se puede asociar con alfatalasemia.

Entre las hemoglobinopatías relacionadas con la drepanocitosis, solamente el estado homocigoto (HbSS) o el estado doble heterocigoto (SC o S-betatalasemia) causan manifestaciones clínicas importantes.

Las variantes inestables de la Hb y las que tienen propiedades anormales para ligar oxígeno, se encuentran sólo en estado heterocigoto. En muchas ocasiones, el estado homocigoto es incompatible con la vida. Cerca del 90% de estas Hb anormales son sustituciones de un solo Aa, debido a la sustitución de una sola base en el correspondiente codón del triplete.

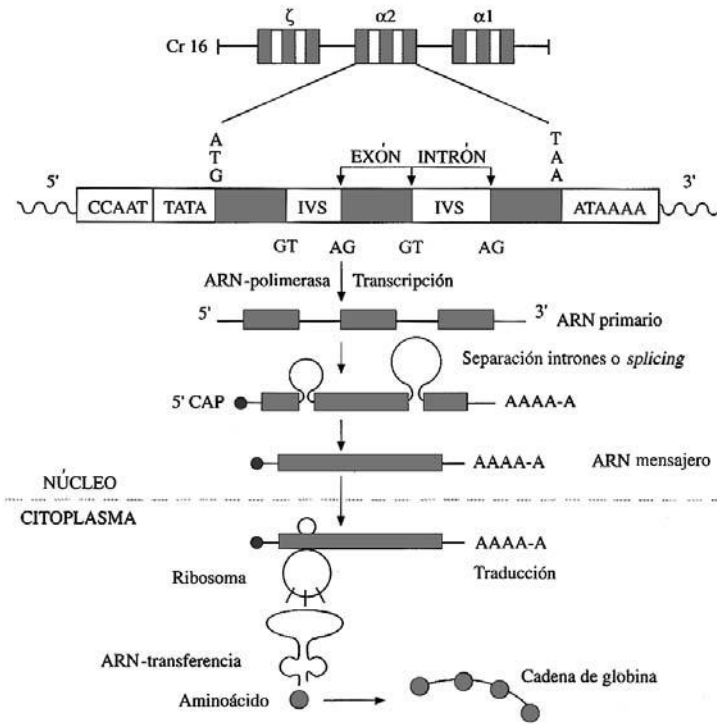


Fig. 3. Mecanismo de síntesis de las cadenas de globina.

PATOGENIA DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS Y TALASEMIAS

Hemoglobinopatías estructurales

Las hemoglobinopatías estructurales son el resultado de mutaciones en los genes de la globina. Habitualmente consisten en el cambio de un solo nucleótido (mutación puntual), que determina una alteración en el mensaje genético y la sustitución de un Aa en la cadena de la globina. Con menos frecuencia se producen adiciones de nucleótidos (inserciones) o deleciones;

también son menos comunes la sustitución de varios Aa, o la ausencia de alguno de ellos en la cadena de globina. Las alteraciones estructurales de la cadena beta son más frecuentes que las de la alfa, y entre las primeras se encuentran las tres variantes de mayor prevalencia: HbS, HbC y HbE. La HbS y C predominan en individuos de raza negra, y la HbE, en el sudeste asiático.

La consecuencia final de la mutación es, en la mayoría de los casos, una alteración de las propiedades fisicoquímicas de la molécula de Hb. Dependiendo de la situación del Aa mutado en la configuración espacial de la molécula de Hb, pueden producirse alteraciones en la movilidad electrofo-

rética (HbS, HbC, HbJ, HbD, HbE), polimerización intracelular (HbS, HbC), alteración de su afinidad por el oxígeno (Hb Chesapeake, Hb Kansas), inestabilidad de la molécula (Hb Köln) o la acumulación de metahemoglobina.

Polimerización de las moléculas de hemoglobina

Algunas variantes de la Hb como la HbS, al desoxigenarse, polimerizan y forman estructuras insolubles-cristalinas denominadas "cuerpos tactoides". Ello determina la alteración de la forma de los hematíes y una gran rigidez de su membrana, lo que favorece tanto la obstrucción de la microcirculación capilar como su eliminación por parte del sistema mononuclear fagocítico (SMF). La HbC también se agrega en condiciones de hipoxia, ocasionando alteraciones de la forma del hematíe (dianocitosis), pero la hemólisis suele ser muy moderada y no se producen las crisis vasooclusivas de la HbS.

Alteración de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno

En ocasiones, la sustitución de algún Aa de la cadena de globina provoca un aumento de la afinidad de la Hb por el oxígeno, por lo que no se produce su liberación al disminuir la presión parcial de oxígeno (Hb Kansas), que suele ser asintomática o cursar con cianosis. El diagnóstico se hace evidente al realizar una curva de disociación de la Hb y medir la P50.

Inestabilidad de la molécula de hemoglobina

Algunas alteraciones estructurales implican cambios en los enlaces de la

globina con el grupo hemo; ello conlleva una alteración de la estabilidad de la molécula, que se desnaturaliza y precipita en forma de agregados, similares a los cuerpos de Heinz. Éstos se unen a la porción interna de la membrana eritrocitaria, disminuyendo su deformabilidad y ocasionando la hemólisis. Son fácilmente visibles con tinciones especiales (azul de cresil brillante), que facilitan el diagnóstico. Se han descrito más de 100 variantes, de las cuales la Hb Köln es la más frecuente y cursa con un cuadro de anemia hemolítica crónica, desencadenado o agravado por infecciones o por la ingesta de sustancias oxidantes (sulfamidas).

Acumulación de metahemoglobina

La sustitución de residuos Aa, especialmente si el remplazamiento es en las histidinas proximales o distales, trae como consecuencia, a veces, que el átomo de hierro del hemo no se reduzca al estado ferroso y se mantenga en la forma férrica: metahemoglobina. Dado que esta Hb no puede ligar oxígeno, el estado homocigoto es incompatible con la vida. En el estado heterocigoto, la HbM constituye aproximadamente el 40%, y la cianosis es la manifestación clínica fundamental (cianosis congénita familiar).

Existen otras causas de metahemoglobinemia que cursan con poliglobulia o eritrosis o color rojizo de cara, como el déficit congénito de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) diaforasa pero, en éstas últimas, los agentes reductores como el azul de metileno solucionan la cianosis, mientras que en la primera no son efectivos.

Talasemias

Las mutaciones genéticas que suprimen o reducen la síntesis de las cadenas de globina producen las talasemias. La disminución de síntesis de cadenas alfa se denomina " α -talasemia"; la de cadenas beta, " β -talasemia"; la de cadenas delta y beta, " $\delta\beta$ -talasemia", y así sucesivamente. La anemia en estos trastornos no sólo es consecuencia de una disminución de la síntesis de HbA sino también del desequilibrio de la producción de las cadenas de globina. En las β -talasemias, el exceso acumulado de cadenas alfa se agrega, precipita y daña la membrana de los precursores eritroides, que son destruidos dentro de la médula ósea (aborto intramedular). Ello da lugar a la eritropoyesis ineficaz, típica de esta condición. En las α -talasemias, el exceso de cadenas beta forma tetrámeros beta (HbH o β_4), que pueden permanecer en los hematíes circulantes durante un cierto tiempo y se destruyen en la sangre periférica. En el feto con α -talasemia, se produce Hb Bart (γ_4).

Hemoglobinopatías talasémicas

En estos casos, las mutaciones afectan tanto a la estructura de la molécula como a su síntesis. Son alteraciones que también cursan con microcitosis e hipocromía, y entre ellas se encuentran la HbE y la Hb Lepore.

Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal

La persistencia de HbF en el adulto tiene un mecanismo molecular desconocido. Se han reconocido dos formas: la pancelular, en la que todos los hematíes tienen un aumento de HbF, y la heterocelular, en la que existen dos

poblaciones de hematíes, una con aumento de HbF y otra normal.

Hemoglobinopatías adquiridas

No existen aquí trastornos genéticos, sino que la alteración de la Hb surge como consecuencia de otros procesos. Algunos ejemplos son la exposición a tóxicos que da lugar a metahemoglobina, carboxi-Hb o sulfa-Hb, o el aumento de la HbH en las eritroleucemias.

HEMOGLOBINOPATÍA "S" (DREPANOCITOSIS O ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES)

La drepanocitosis o anemia de células falciformes es la hemoglobinopatía más frecuente en el mundo, afecta al 8% de la población negra americana y al 25% de la africana en su forma heterocigota y, con menor frecuencia, puede observarse en los países del Mediterráneo. Se transmite de forma autosómica codominante. Su base genética estriba en la sustitución del Aa glutámico por valina en el codón 6 de la cadena de globina beta. La consecuencia es la formación de la HbS que, al desoxigenarse, polimeriza y gelifica en estructuras rígidas que hacen que el hematíe adopte forma de hoz (en inglés *sickle*).

Este proceso se acentúa de forma notable cuando disminuye la presión parcial de oxígeno o el pH, y se reduce cuando existe una mezcla de la HbS con HbF. La rigidez de los hematíes falciformes aumenta la viscosidad sanguínea y provoca obstrucción en la circulación capilar (crisis vasooclusivas). Las alteraciones estructurales del eritrocito facilitan su retirada precoz de la circulación por los macrófagos del SMF. También dificultan la infección por el

Plasmodium falciparum que, al ser fagocitado rápidamente por el SMF, confiere a los individuos con esta hemoglobinopatía una cierta protección contra la malaria.

La identificación de la HbS se basa en la modificación de su carga eléctrica (electroforesis de Hb), la inducción *in vitro* de falciformación (observación al microscopio de una gota de sangre fresca entre cubre y porta) o merced a la insolubilidad de la HbS en tampón fosfato (figs. 4 y 5).

La drepanocitosis o hemoglobinopatía S es responsable de un amplio grupo de trastornos que varían respecto a la frecuencia de las crisis, la extensión del daño orgánico y la supervivencia según sean homocigotos (HbS/S), heterocigotos (HbA/S) o dobles heterocigotos (HbA/SC, etc.). El cuadro de mayor gravedad clínica es el estado homocigoto para HbS o anemia de células falciformes.

Los sujetos heterocigotos para HbS o rasgo drepanocítico generalmente no tienen expresión fenotípica ni clínica significativa.

Incluimos, además, bajo la denominación de "enfermedad falciforme" aquellos trastornos que son el resulta-

do de la combinación de dos variantes de Hb, o de un gen de HbS interactuando con un gen de talasemia. Estos estados de doble heterocigosidad se designan por los productos de ambos genes aberrantes: Hb SC, HbS-talasemia, etc. Suelen tener una expresividad clínica intermedia (tabla II).

Rasgo drepanocítico (rasgo falciforme)

Se observa en sujetos asintomáticos en los que, excepcionalmente, pueden producirse falciformación *in vivo* en condiciones de hipoxia, infecciones o deshidratación, ocasionando generalmente alteraciones en la médula renal con ulceración por isquemia de la mucosa papilar renal y hematuria macroscópica.

El hemograma es normal. Los test de escrutinio para falciformación son positivos. La electroforesis de Hb demuestra el 55-60% de HbA y el 40-50% de HbS. La actitud frente a estos pacientes, además del consejo genético, es educarlos de forma que eviten situaciones que produzcan hipoxia tisular (por ejemplo, ejercicio extenuante a grandes alturas).

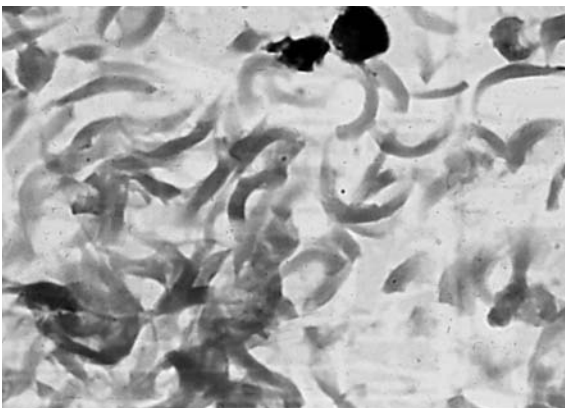
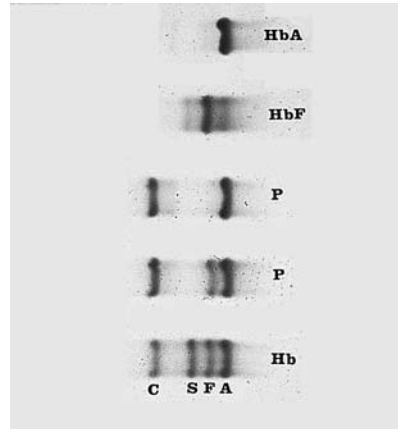


Fig. 4. Hematíes en forma de hoz o drepanocitos, en anemia de células falciformes.

Fig. 5. Electroforesis de hemoglobina (Hb) en acetato de celulosa a pH alcalino. Movilidad electroforética de las HbA, F, S y C. La letra P indica la electroforesis de dos pacientes.



Anemia de células falciformes

En general el sujeto homocigoto para HbS permanece asintomático hasta la segunda mitad del primer año de vida, dado que en el periodo fetal y posnatal inmediato a la HbF es suficiente como para limitar una falciformación clínica importante. A partir de los 4 meses, la continua falciformación *in vivo* será el origen de las manifestaciones clínicas de estos pacientes.

Clínica

La clínica de estos pacientes se caracteriza por dos tipos de cuadros:

los agudos y episódicos en forma de crisis, y los cuadros crónicos, que no remiten.

El síndrome anémico es moderado, ya que la HbS cede el oxígeno a los tejidos más fácilmente que la HbA.

Manifestaciones agudas

Pueden aparecer a partir de los 4 meses, pero son más frecuentes después de los 4 años.

- **Crisis oclusivas:** las más frecuentes y origen de la amplia afectación de todos los órganos en estos pacientes. En los niños suelen ser desen-

Tabla II. Cuadros de enfermedad falciforme

Tipo	% HbS	Gravedad clínica
Hemoglobinopatía "S" heterocigota	30-50	0/+
Hemoglobinopatía "S" homocigoto (anemia de células falciformes)	85	+++ /++++
HbS/β-talasemia	80	+++
HbS/HbC	50	+ /++
HbS/HbD	30	++ /+++
HbS/HbF	70	+ /++

cadenadas por infecciones, mientras que no siempre se demuestra causa previa en los adultos.

Su comienzo es repentino, y atribuible a la obstrucción de la microcirculación por la falciformación.

La vasooclusión más frecuente se produce a nivel óseo y articular. Se siguen de dolor intensísimo y signos inflamatorios, y puede simular una fiebre reumática o una artritis séptica. Los signos radiológicos de isquemia e infarto, que van produciendo la lesión ósea, aparecen una vez resuelta la crisis. Muy característico es el síndrome de la mano y del pie, por oclusión de los pequeños vasos de manos y pies, que se ve exclusivamente en niños muy pequeños, con edad inferior a 4 años.

La oclusión súbita de vasos cerebrales es más frecuente en los niños y adolescentes. También ocasiona úlceras corneales, cutáneas y priapismo.

- **Crisis pulmonares:** son las que requieren hospitalización con más frecuencia, por lo que es difícil valorar, dada la sintomatología (fiebre, taquipnea, dolor torácico, leucocitosis, etc.), la importancia relativa de la vasooclusión y de la infección.
- **Crisis abdominales,** cuadros de abdomen agudo, atribuibles a infartos de mesenterio, a veces difícil de diferenciar del cólico biliar.

Por otra parte, estos pacientes presentan complicaciones agudas que en sí mismas ponen en peligro su vida:

- **Crisis aplásticas:** son más frecuentes en la infancia siguiendo a

infecciones virales (parvovirus B19) o exposición a fármacos. La depleción de folatos secundaria a la hiperplasia eritroide crónica es otra causa de crisis aplástica. En estos pacientes se produce una caída brusca de la Hb con disminución de los reticulocitos.

- **Secuestación esplénica:** cursan con aumento repentino del tamaño del bazo, dolor abdominal intenso y shock hipovolémico. La Hb desciende por debajo de 3 g/dl.
- **Crisis hemolíticas:** aceleración repentina del proceso hemolítico.
- **Crisis infecciosas:** es la complicación más frecuente en la infancia y la causa más habitual de muerte a todas las edades.

A la infección contribuye la pérdida de función del bazo, o esplenectomía funcional, que puede producirse ya desde los 5 meses. Como consecuencia del hipoesplenismo, son preponderantes las infecciones por gérmenes encapsulados. Son frecuentes las osteomielitis por *Salmonella* y las neumonías y septicemias por *Neumococo*, *Haemophilus influenzae* o *N. meningitidis*.

Manifestaciones crónicas

Se observan en los adolescentes y adultos que logran sobrevivir a las crisis agudas.

- El crecimiento y desarrollo, que con un tratamiento adecuado es normal en la primera década, se retrasa a partir de ese momento, y todos los órganos y sistemas resultan afectados como consecuencia de las crisis, la naturaleza de la enfermedad y el tratamiento transfusional.

- Destrucción progresiva de los huesos y las articulaciones: debido a las crisis vasooclusivas hay necrosis isquémica que radiológicamente produce engrosamiento perióstico y áreas de esclerosis y transparencia ósea. La expansión de la cavidad medular, por la hiperplasia eritroide crónica, se refleja en una radiografía ósea por adelgazamiento de la cortical con ampliación de los espacios medulares.
- Alteraciones oculares parecidas a la retinopatía diabética, por la oclusión de pequeños vasos: afectación cardiovascular, por la anemia crónica, oclusión recurrente de los vasos pulmonares y hemosiderosis miocárdica, insuficiencia respiratoria crónica, afectación renal (hipostenuria, hematuria, síndrome nefrótico), colelitiasis, cirrosis nodular o difusa, priapismo y úlceras de evolución tórpida, fundamentalmente en las extremidades inferiores.

El embarazo, especialmente en el primer trimestre, supone un riesgo importante de infecciones con mortalidad elevada. Hay también un riesgo elevado de mortalidad fetal y prematuridad.

Datos de laboratorio

Hemograma

La anemia es normocítica, normocrónica y moderada hasta los 6 meses de edad; persiste, aunque más grave, a lo largo de toda la vida. La concentración de Hb oscila entre 5 y 10 g/dl.

En el frotis de sangre periférica se observa un número variable de hematíes en hoz, ovalocitos y eliptocitos. Policromasia, punteado basófilo y eritroblastos circulantes, así como cuerpos de Howell-Jolly (reflejo del bazo atrófico).

El recuento de reticulocitos es alto. Hay leucocitosis y trombocitosis discreta.

En la electroforesis de Hb, la banda de HbS, que emigra más lentamente que la HbF, representa el 75-95% (fig. 5). La concentración de HbA2 es normal o ligeramente incrementada. La HbF es variable. No hay HbA.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es baja, por la imposibilidad de los hematíes falciformes de formar *rouleaux*.

La elevación de la lactatodeshidrogenasa (LDH) refleja la hemólisis crónica.

En el test de falciformación, añadiendo agentes reductores a una gota de sangre del paciente, se observa el fenómeno de falciformación *in vitro* (fig. 4).

Tratamiento

El diagnóstico precoz, la educación del paciente y la intervención terapéutica han cambiado el curso clínico de esta entidad radicalmente. Aunque no hay tratamiento que prevenga la falciformación, hay medidas sencillas que pueden disminuir el número de crisis: mantener calientes las extremidades, tratamiento precoz de las infecciones y una hidratación óptima.

Estos pacientes deben recibir tratamiento con ácido fólico en dosis de 1 mg/día, dadas las necesidades elevadas en los estados hemolíticos crónicos.

Las vacunas antineumocócica y contra *H. influenzae*, así como la profilaxis con penicilina están indicadas en todos los pacientes con esplenectomía funcional, sobre todo en niños.

Las crisis oclusivas deben tratarse con reposo en cama, hidratación

intravenosa, oxigenoterapia y analgésicos de acuerdo con las necesidades del paciente. No se debe transfundir, a no ser que exista anemia grave o para prevenir los infartos cerebrales, ya que el aumento de viscosidad que implica la transfusión puede empeorar el cuadro vasooclusivo. Con la transfusión, la Hb no debe superar los 10 g/dl, ni el valor hematocrito, el 30%. El uso de la transfusión con diuréticos previos está indicado en las crisis aplásicas y de secuestación esplénica. En el momento actual, el régimen transfusional periódico o intermitente se utiliza en niños con infartos cerebrales previos, para prevenir sucesivas recaídas. Si existe sobrecarga de hierro postransfusional, se emplean quelantes de hierro.

Sigue siendo tema de controversia el uso de la exanguinotransfusión parcial (reemplazamiento del 50-70% de las células del paciente por células normales) como tratamiento profiláctico de las crisis, pero casi nadie discute su indicación en:

- Preparación del paciente para cirugía.
- Priapismo.
- Después de crisis del sistema nervioso central, para evitar otras inmediatas.
- En crisis oclusivas abdominales o torácicas que no responden al tratamiento habitual.
- En el tratamiento de úlceras incurables de las piernas.

Los problemas derivados de la exanguinotransfusión parcial son los planteados por la transfusión masiva, agravados en estos pacientes porque se sensibilizan fácilmente, y los múltiples anticuerpos que desarrollan hacen inviable la transfusión compatible posteriormente.

El tratamiento con hidroxiurea y otros agentes que inducen un aumento de la HbF puede ser una opción razonable en estos pacientes. De igual modo, en aquéllos graves con donante sano histocompatible, debe considerarse el trasplante de médula ósea alogénico, que es el único tratamiento curativo.

SÍNDROMES TALASÉMICOS

Engloban un grupo de trastornos que se heredan con carácter autosómico codominante, heterogéneos desde el punto de vista bioquímico y clínico (tabla III). Son muy frecuentes en el área mediterránea (thalasa = mar), el continente africano, Medio Oriente, la India y en el sudeste asiático. Como en la hemoglobinopatía S o el déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), su distribución se corresponde con zonas de paludismo endémico, por lo que su aparición se ha ligado a un cierto efecto protector contra la malaria.

Son muy interesantes desde el punto de vista teórico, porque están muy bien caracterizados a nivel molecular, genético y celular. Como ya hemos expuesto previamente, en todos ellos está afectada la síntesis de las cadenas de globina, y tienen varias características comunes:

- *Componente hemolítico.* La falta de síntesis total o parcial de una de las cadenas de globina rompe el equilibrio normal entre las cadenas alfa y beta (recuérdese que en el adulto hay un 96% de HbA, $\alpha_2\beta_2$). Esto se sigue de la acumulación de la cadena que se sintetiza normalmente, formando tetrámeros, que alteran la estructura del eritrocito y contribuyen a su destrucción precoz, que en la β -talasemia mayor

Tabla III. Clasificación de los síndromes talasémicos **α -talasemia:**

- Portador silente
- Rasgo α -talasemia
- Enfermedad de HbH
- α talasemia homocigota

 β -talasemia:

- β -talasemia heterocigota (menor o rasgo talasémico)
- β -talasemia homocigota (mayor o anemia de Cooley)
- β -talasemia intermedia

Otros:

- $\delta\beta$ -talasemia
- Hb Lepore
- Hb Constant Spring
- Persistencia hereditaria de HbF

se realiza en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz).

- En las α -talasemias, durante la vida intrauterina se forman tetrámeros de cadena gamma (Hb Bart) que tienen una alta afinidad por el oxígeno, y en la vida adulta, tetrámeros de β_4 (HbH), que es inestable y se destruye en la sangre periférica. En la β -talasemia se forman agregados de cadenas alfa que precipitan y dañan la membrana celular, y producen hemólisis (intramedular y en la circulación periférica).
- En todas existe un cierto grado de eritropoyesis ineficaz, si bien éste es más relevante en las β -talasemias.
- Disminución de la formación de Hb en los hematíes y, por tanto de la hemoglobina corpuscular media (HCM). También se producen alteraciones morfológicas que son evidentes en el frotis de

sangre periférica, como hipocromía, microcitosis, (disminución de volumen corpuscular medio [VCM]), dianocitosis, etc.

La existencia de estas anomalías y su gravedad dependen del tipo de mutación genética y de su herencia, variando desde sujetos asintomáticos (en general heterocigotos) hasta la muerte precoz (homocigotos de α -talasemia), pasando por situaciones intermedias.

Desde el punto de vista clínico, los más importantes, por sus manifestaciones clínicas, en nuestro medio, son las β -talasemias.

La mayor parte de las talasemias pueden diagnosticarse por el hemograma, los datos morfológicos y la electroforesis de Hb, y es pocas veces necesario medir la síntesis de cadenas de globina *in vitro*, o usar técnicas de biología molecular, para establecer el diagnóstico. Sin embargo, estas últimas son importantes para la tipifica-

ción precisa de α -talasemia, y para el diagnóstico prenatal en muestras de vellosidades coriónicas.

β -talasemias

Se han descrito hasta 100 formas moleculares de β -talasemia en diferentes grupos étnicos, cada una definida por mutaciones específicas que se identifican por métodos de biología molecular.

La mayoría son el resultado de mutaciones puntuales que causan la transcripción, procesamiento o transporte defectuoso del ARN mensajero de la cadena beta, resultando su síntesis total (β^0) o parcialmente suprimida (β^+). Algunas, poco frecuentes, son el resultado de deleciones de genes: sólo gen β , o gen β más gen δ ($\delta\beta$ -talasemia) o gen $\beta\delta$ y γ ($\gamma\delta\beta$ -talasemia) (tabla III). La gravedad clínica es muy heterogénea al igual que lo es la patogenia molecular.

Tipos

Los tipos más frecuentes son:

- **β -talasemia heterocigota (menor o rasgo talasémico).** Es frecuente en España (0,1-2%), aunque inferior a la de otros países mediterráneos. Habitualmente son individuos heterocigotos con genotipo β^+/β o β^0/β . Se suele descubrir el defecto incidentalmente en sujetos asintomáticos, en un hemograma de rutina (tabla IV), que demuestra:
 - Hb normal o muy discretamente disminuida (hasta 10 g/dl).
 - Recuento elevado o normal de hematíes.
 - Reducción importante del VCM (65 fl) y de la HCM (24 pg).
 - La amplitud de distribución

eritrocitaria (ADE) suele ser normal, lo que ayuda a diferenciarla de la anemia ferropénica, en la que se encuentra aumentado.

En el frotis de sangre periférica, aparece la típica morfología, con hematíes microcíticos-hipocrómicos, dianocitos frecuentes y punteado basófilo.

La electroforesis de Hb muestra una moderada elevación de la HbA2 (3,5-6%) y una HbF normal o ligeramente aumentada (<5%).

El déficit concomitante de hierro conlleva una disminución de la HbA2, lo que, además de errores diagnósticos y tratamientos con hierro innecesarios, puede conducir a largo plazo a una sobrecarga de hierro (tabla V). En los pacientes con HbA2 normal, también hay que considerar el diagnóstico de $\delta\beta$ -talasemia heterocigoto ($\delta\beta^0/\beta$), que cursa con niveles normales de HbA y moderadamente elevados de HbF (5-20%), o formas silentes de β talasemia.

En cada nuevo diagnóstico es necesario informar adecuadamente al sujeto, explicándole su condición de talasémico heterocigoto, que no tiene por qué producirle síntomas, y realizar un estudio familiar que permita el consejo genético. La coincidencia en ambos miembros de la pareja del rasgo talasémico implica un 25% de posibilidades de descendencia con talasemia mayor.

Si el diagnóstico se realiza en una embarazada y el padre es también portador del rasgo, debe enviarse a la misma a un centro

Tabla IV. Diagnóstico de talasemias en heterocigotos (rasgo talasémico)

	Hb g/dl	VCM	HCM	Electroforesis Hb
β-talasémico	11,2 ± 1	64,7 ± 4,4	20,3 ± 2,2	A2: ↑ F:N o ↑
α-talasémico	12,7 ± 1,1	67,2 ± 3,09	21,3 ± 1,08	A2:N o ↓ F:N*
Sujeto N	13,7 ± 1,1	87,7 ± 10	28,8 ± 2,9	A2:N F:N

* Ocasionalmente puede estar elevada

Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; VCM: volumen corpuscular medio.

de referencia para estudio prenatal del feto.

Es aconsejable que el médico de familia conozca su condición de portador, lo que evitará los ya referidos peligrosos tratamientos con hierro.

Estos pacientes no precisan tratamiento, salvo en situaciones como la hemorragia aguda, crecimiento o embarazo, en las que existe un aumento importante de la eritropoyesis y puede estar

indicado el tratamiento con ácido fólico.

- *β-talasemia homocigota (mayor o anemia de Cooley)*. La prevalencia de β-talasemias mayores es más alta en países del área mediterránea, como Grecia, Italia o Chipre, donde la frecuencia genética es de alrededor del 20%. Ambos padres serán portadores del rasgo talasémico. Sin embargo, en nuestro país, la incidencia es mucho más baja.

Tabla V. Diagnóstico diferencial entre ferropenia y rasgo talasémico*

	Déficit de hierro	Rasgo β-talasémico
Hierro sérico	↓	N
Capacidad de fijación del hierro	↑	N
Índice saturación Fe.	↓	N o ↑
Ferritina sérica	↓	N o ↑
HbA2	↓	↑

*Fórmula diferenciadora (85% de especificidad):

$$x = \text{VCM} + \frac{\text{ADE} - \text{Hb}}{\text{millones de hematíes}} ;$$

$x > 15 =$ hemocromatosis secundaria

$x < 15 =$ talasemia

ADE: amplitud de la distribución eritrocitaria; Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio.

Fisiopatología (fig. 6)

La reducción o ausencia de síntesis de cadenas de globina β impide la formación adecuada de Hb en los eritroblastos y, por tanto, en los hematíes, que son hipocrómicos y microcíticos. El exceso de cadenas alfa se liga en parte

con las cadenas gamma residuales, incrementando la HbF, pero en su mayoría forman agregados de cadenas alfa que se acumulan y precipitan en los eritroblastos precoces. Dado que las cadenas alfa son insolubles y muy tóxicas para los eritroblastos, causarán su destrucción intramedular y, por tanto,

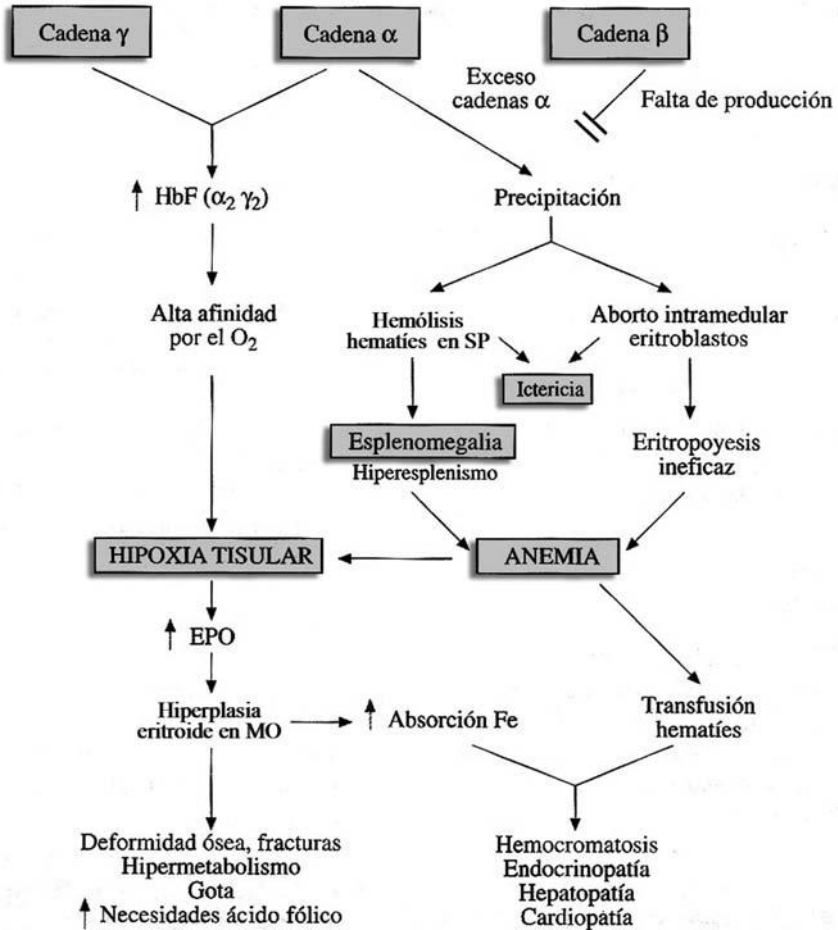


Fig. 6. Fisiopatología de la β -talasemia homocigota.
EPO: eritropoyetina; Hb: hemoglobina; MO: médula ósea; SP: sangre periférica.

una importante eritropoyesis ineficaz. Son muy pocos los precursores que alcanzan el estado reticulocito-eritrocito, y los que sobreviven tienen la vida muy acortada en la circulación (anemia hemolítica). La anemia estimula la síntesis de eritropoyetina, y ésta, la eritropoyesis medular, que será ineficaz, pero que producirá la expansión de la cavidad medular, con graves alteraciones óseas y fracturas patológicas. También se producirán focos de eritropoyesis extramedular en el bazo y el hígado. El aumento de la absorción de hierro intestinal, junto con las transfusiones, origina hemocromatosis secundaria.

Clínica

Dado que la HbF no contiene cadenas beta, los niños están clínicamente normales en el momento del nacimiento, pero la instauración de una anemia progresiva, con detención del crecimiento, ictericia y hepatoesplenomegalia, suele llevar a la detección de la enfermedad en los primeros meses de vida. Como consecuencia de la expansión medular por la hiperplasia eritroide masiva, se producen cambios óseos

que afectan al cráneo (cráneo en cepillo, adelgazamiento de la cortical) (fig. 7), a la facies (facies mongoloide, prominencia de la mandíbula), a la columna y a las extremidades (fig. 8). Son frecuentes las infecciones, las fracturas patológicas por rarefacción ósea, y las cardiopatías por efecto de la anemia y la hemosiderosis. Si no se les trata con un régimen transfusional adecuado, la mayoría mueren en la juventud por miocardiopatía, trombosis pulmonares o infecciones.

Datos de laboratorio

La anemia es grave, con valores de Hb entre 3 y 6 g/dl con VCM y HCM bajos.

En el frotis de sangre periférica, los hematíes son muy hipocrómicos y microcíticos, con importante punteado basófilo y dianocitosis. Hay eritroblastos circulantes e intensa anisopoiquilocitosis (fig. 9). Los reticulocitos están elevados, aunque poco en relación con el grado de anemia.

El patrón electroforético muestra que la mayor parte de la Hb es HbF (60-95%), un pequeño porcentaje de HbA2



Fig. 7. Radiografía de cráneo que muestra ensanchamiento del diploce con estrías perpendiculares (cráneo en cepillo).



● Fig. 8. Obsérvese las alteraciones fenotípicas del cráneo, de la facies, de la columna y del abdomen (hepatoesplenomegalia) en este niño con talasemia.

y una cantidad variable de HbA, dependiendo de si el genotipo incluye $\beta^0\beta^+$.

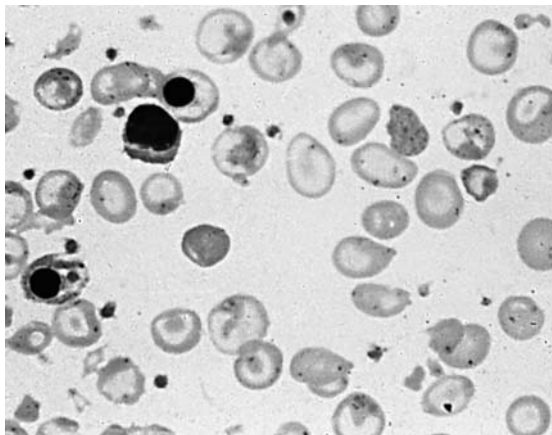
La resistencia osmótica está aumentada.

En la médula ósea hay hiperplasia eritroide con diseritropoyesis y un aumento importante de los depósitos de hierro, que pueden observarse mediante la tinción de Perls.

Entre otros datos, cabe destacar que habrá un aumento de la bilirrubina indirecta y urobilinógeno como consecuen-

cia de la hemólisis. La sobrecarga de hierro se reflejará con un incremento del hierro y la ferritina séricos, y una disminución de la capacidad de fijación total de la transferrina. Puede haber datos de disfunción endocrina y la hemosiderosis de órganos como el páncreas, el hígado o el miocardio.

En los estudios radiológicos, la radiografía de cráneo es típica (fig. 7). A veces una radiografía simple de abdomen o una ecografía puede mos-



● Fig. 9. Sangre periférica de β -talasemia mayor. Se observa anisopoiquilocitosis; dianocitos y eritroblastos circulantes.

trar cálculos biliares, como consecuencia del catabolismo de la bilirrubina.

Desde el punto de vista clínico, hay formas menos graves con clínica variable entre la talasemia mayor y menor, en función de la gravedad del defecto. Son las talasemias intermedias, que se caracterizan por una herencia heterocigota u homocigota de alelos que codifican formas intermedias de β -talasemia, produciéndose cantidades variables de HbA, HbA₂ y HbF. Estas formas clínicas de talasemias a nivel molecular son sumamente complejas por la asociación de $\beta + \beta^0$ talasemias, β -talasemias con α -talasemias, triplicación de genes α con β -talasemia heterocigoto, asociación de β -talasemia con hemoglobinopatías, Hb Lepore homocigoto, enfermedad de la HbH, etc. Se ha demostrado que el nivel de la síntesis de HbF tiende a ser constante en las familias, probablemente en relación con la alteración molecular concreta del paciente. Se ha observado también que las células con mayor contenido de HbF tienen mayor supervivencia que aquellas que tienen sólo HbA, a la vez que tienen menos cuerpos de inclusión, ya que se han usado los excedentes de cadenas de globina alfa, y es menor la formación de agregados de cadenas alfa.

La herencia asociada de α -talasemia, frecuente en algunas poblaciones, reduce también la gravedad, al disminuir el desequilibrio en la síntesis de cadenas alfa/beta, y reducirse la acumulación de cadenas libres.

Tratamiento

Consiste en la prevención de las formas homocigotas mediante diagnóstico precoz de los portadores, consejo genético y diagnóstico prenatal.

El tratamiento se basa en la transfusión periódica de hematíes para

corregir la anemia y quelantes del hierro para prevenir la siderosis y la hemocromatosis.

Estos niños dependerán totalmente de las transfusiones, pero antes de la primera transfusión es preciso:

- Asegurar que se han realizado todas las pruebas diagnósticas.
- Considerar la inmunización contra la hepatitis B.
- Plantear el trasplante de médula ósea alogénico (estudio HLA de la familia).

Tratamiento transfusional

En el momento actual, la actitud terapéutica es hipertransfundir a estos niños, manteniéndoles siempre con Hb superiores a los 9-10 g/dl, lo que asegura una buena calidad de vida, manteniéndoles sin síntomas y asegurando un desarrollo psicofísico armónico.

Para lograr esto, hay que transfundir a los niños cada 4-6 semanas, y se deben registrar cuidadosamente los niveles de Hb pretransfusionales (no deben ser <9 g/dl). También, de forma ideal, las transfusiones deben realizarse con hematíes lavados o filtrados, para evitar las reacciones inmunes y las aloinmunizaciones. Cuando los requerimientos transfusionales son muy importantes, puede ser necesaria la esplenectomía, que se sigue, generalmente, del alargamiento del periodo intertransfusional.

La adecuada oxigenación tisular que lograremos con la hipertransfusión suprimirá, en parte, la hiperplasia eritroide patológica y evitará la desmineralización ósea. Asimismo, estos altos niveles de Hb previenen el desarrollo de hiperesplenismo y se ha comprobado que se siguen de una disminución de la absorción del hierro. La

hemosiderosis y eventual hemocromatosis son las complicaciones transfusionales principales y la causa de muerte en el comienzo de la edad adulta. Las complicaciones de la hipertransfusión, además de la ya comentada hemosiderosis, son las descritas en el tema de tratamiento transfusional. Esta pauta transfusional, unida a una buena quelación con ajuste quelante, ha conseguido que más del 65% de los pacientes superen los 35 años de vida.

Esplenectomía

La esplenectomía debe plantearse en niños mayores de 5 años, en las siguientes circunstancias:

- Las necesidades de sangre superan los 600 ml de sangre total/kg de peso/año, especialmente si el bazo supera los 6 cm por debajo del reborde costal.
- Si la esplenectomía es masiva y sintomática.
- Si, además de la anemia, el niño tiene neutropenia y trombopenia por hipersplenismo.
- El papel de la esplenectomía ha disminuido en los últimos años. Conviene recordar su asociación con un incremento de infecciones y fenómenos trombóticos.

Tratamiento con quelantes del hierro

El tratamiento adecuado con quelantes del hierro, desde los primeros años de vida, mediante el uso de bombas de infusión con inyección en el tejido subcutáneo abdominal durante las horas de sueño nocturno, además del tratamiento con desferroxamina postransfusional, es una parte fundamental en el tratamiento de los niños talasémicos. La siguiente guía es

actualmente aceptada para el tratamiento y control del mismo con desferroxamina en los talasémicos:

- Iniciar el tratamiento entre los 2 y los 4 años.
- Dosis: 25-50 mg/kg/noche, 5 días a la semana, a pasar en 8-12 h mediante bomba de transfusión subcutánea.
- Con cada transfusión de hematíes: 2 g de desferroxamina diluidos a pasar en 8 h.
- Monitorizar periódicamente el grado de sobrecarga de hierro estudiando el nivel de ferritina sérica (el objetivo es disminuir la ferritina sérica a <1.000 ng/ml), y los efectos secundarios de la desferroxamina (ototoxicidad, alteraciones visuales).
- Monitorizar los depósitos de hierro en el hígado y el miocardio mediante resonancia magnética.

Un gran avance en el tratamiento de la sobrecarga de hierro en estos pacientes ha sido la introducción de los quelantes orales del hierro (deferiprona y deferasirox). Este último ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes talasémicos con edad superior a 2 años, en los cuales la deferoxamina estuviera contraindicada, o fuera inadecuada o como primera línea en pacientes talasémicos de 6 años o mayores.

La dosis media es de 20-30 mg/kg peso/día, en una sola toma.

Este tratamiento, por su comodidad y adhesión al mismo, ha sido ampliamente aceptado por pacientes y familiares. Tiene muy pocos efectos adversos. Hay que controlar la creatinina sérica.

Otros tratamientos, son la hidroxiurea y el butirato de arginina, que indu-

cen el aumento de HbF, y la terapia de soporte con ácido fólico y aporte hormonal y de vitamina D, si se precisa.

Trasplante de médula ósea alogénico

Constituye el único tratamiento curativo, y debe plantearse en las formas graves. Si el paciente se encuentra en condiciones óptimas (mínima hepatoesplenomegalia, sin siderosis importante y sin fibrosis), y el trasplante se realiza a partir de un hermano HLA idéntico, puede obtener una supervivencia libre de enfermedad del 94%, frente al 50% en pacientes de mayor riesgo. Los resultados del trasplante también son peores cuando se utilizan donantes no emparentados. Dadas las complicaciones relacionadas con el alo-trasplante (mortalidad en torno al 5% y rechazo del 10%), hay que considerar individualmente el balance riesgo-beneficio. Hoy en día se plantean trasplantes con acondicionamientos de intensidad reducida, que son menos tóxicos.

α -talasemias

La mayoría de las α -talasemias son el resultado de la delección (pérdida total de un gen) de alguno de los cuatro genes de la cadena alfa ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$), heredados dos del padre y dos de la madre.

La talasemia más frecuente en España (4,7% de la población) es la que tiene pérdida de un gen α .

Las manifestaciones clínicas de la α -talasemia dependen del número de genes delecionados. Así, la ausencia de un solo gen ($-\alpha/\alpha\alpha$) o portador silente no produce sintomatología ni alteraciones hematológicas, mientras que la delección de los cuatro genes ($--/--$) produce la muerte intrauterina.

Portadores silentes de α -talasemia ($\alpha/\alpha\alpha$)

El paciente está totalmente asintomático; sólo es posible diagnosticarlo mediante estudios familiares o de biología molecular. Se observa en el 30% de los afroamericanos. Se objetiva la delección de un solo gen α ($-, \alpha/\alpha, \alpha$). Los hematíes no son microcíticos, y los niveles de HbA₂ y HbF son normales. En neonatos puede haber un 1-2% de Hb Bart en los primeros 3 meses de vida.

Rasgo α -talasemia ($-\alpha-\alpha$) o ($--/\alpha\alpha$)

Consecuencia de la delección de dos genes. La pérdida de un gen α en cada cromosoma se denomina " α^+ talasemia homocigota", dado que existe un defecto parcial de síntesis en cada alelo. La pérdida de dos genes α en el mismo cromosoma se manifiesta por una abolición total de síntesis de cadena alfa, de ahí el nombre de " α^0 talasemia heterocigota".

El grado de reducción de la Hb es muy discreto, y la microcitosis con VCM de 60-70 fl, el único hallazgo, ya que los niveles de HbA₂ y HbF suelen ser normales. En neonatos, puede haber un 5-6% de Hb Bart en los primeros 3 meses. La α^+ talasemia es frecuente en África y en los países mediterráneos, mientras que la α^0 talasemia predomina en Asia.

Enfermedad de HbH ($-\alpha/--$) (fig. 10)

Es el resultado de la delección de tres genes. Estos pacientes tienen entre un 5% y un 40% de HbH (β -4) de movilidad más rápida que la HbA en electroforesis, y en fetos se observa Hb Bart (exceso de

cadena gamma formando tetrámeros). La anemia es moderada (8 a 10 g/dl) y microcítica (VCM de 60-70 fl) el frotis de sangre periférica muestra hipocromía importante y dianocitosis. Otras alteraciones clínicas (esplenomegalia) y bioquímicas reflejan la anemia hemolítica de intensidad moderada que se presenta en estos pacientes, a veces exacerbada por infecciones o por la ingesta de sustancias oxidantes. La incubación de los hematíes, con azul de cresil brillante,

pone de manifiesto los cuerpos de inclusión de HbH por precipitación de la Hb.

α -talasemia homocigota (fig. 10)

La delección de los cuatro genes α da lugar a la muerte intraútero (*hidrops fetalis*) o tras el parto por hipoxia. La única Hb que poseen es la Hb Bart (γ_4), con algo de Hb Portland (no sintetizan ni HbA, ni HbF). No se ha descrito en sujetos de origen español.

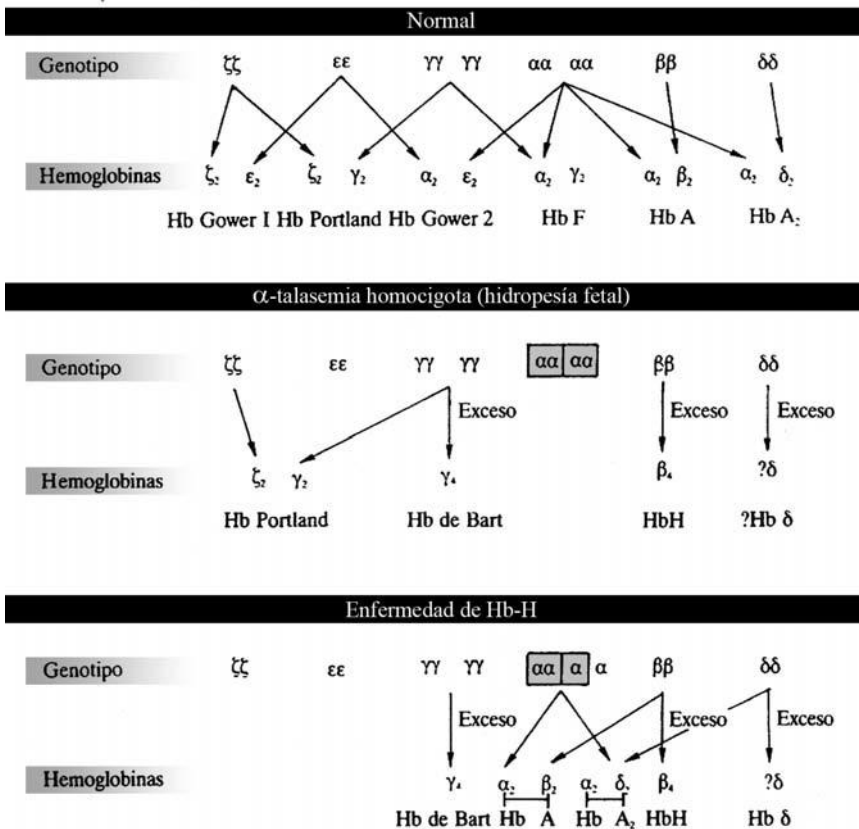


Fig. 10. Estructura de las hemoglobinas (Hb) y genotipos en α -talasemias.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza del rasgo α -talasémico se hace mediante estudios de biología molecular, o por la síntesis de cadenas alfa de globina, que pone de manifiesto un cociente α/β inferior a 1.

Las deleciones específicas de los genes pueden identificarse analizando el ADN del paciente después de digestión con endonucleasas de restricción o mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Dado que ésta no es una analítica corriente, se asume que una persona es portadora del rasgo de α -talasemia si:

- Tiene anemia discreta o moderada, microcítica e hipocrómica.
- La HbA2 es normal y no hay aumento de HbF.
- El estudio del hierro es normal.
- Encontramos idénticos hallazgos en un pariente relacionado en primer grado.

Actitud terapéutica

- Los portadores silentes o de rasgo α -talasémico no precisan tratamiento.
- Las personas con enfermedad de HbH generalmente toleran bien la anemia sin requerir transfusiones. Éstas pueden ser necesarias en crisis hemolíticas (ingesta de sustancias oxidantes) y raramente en niños para prevenir el retraso mental o en el crecimiento. También son necesarios durante el embarazo.

Formas infrecuentes

- $\delta\beta$ -talasemia: se observa con relativa frecuencia en el área medite-

rránea española. Hay una supresión de la síntesis de cadenas beta y delta ocasionadas por deleciones de estos genes en el cromosoma 11. La forma heterocigota cursa asintomática, con elevación de la HbF (5-20%) y el resto de las Hb normales. El hemograma es muy parecido al de la β -talasemia menor (microcitosi e hipocromía), con la que hay que hacer el diagnóstico diferencial. La HbA2 es normal o disminuida, y el aumento de HbF y de la ADE nos ayudarán a definir la $\delta\beta$ -talasemia. En los sujetos homocigotos, la clínica corresponde a una talasemia intermedia, sintetizándose exclusivamente HbF.

- *Hb Lepore y variantes*: es consecuencia de un *crossing-over* no homólogo entre los genes β y δ , con el resultado de un gen híbrido que codifica una globina mixta $\delta\beta$, pero cuya síntesis está disminuida. Hay formas heterocigotas y homocigotas con expresión clínica similar a las β -talasemias. La movilidad electroforética de la Hb Lepore es similar a la de la HbS.
- *Hb Constant Spring*: se describió en un paciente oriental que, además de tener HbH, tenía un 3% de una Hb constituida por dos cadenas beta normales y dos cadenas alfa anormalmente largas.
- Persistencia hereditaria de HbF: este término agrupa una serie de trastornos en los que hay una síntesis persistente de HbF en la vida adulta, sin alteraciones hematológicas importantes. En las formas pancelulares, se han descubierto deleciones que afectan al gen β , pero no está claro el mecanismo subyacente en las

heterocelulares. Ambas formas pueden ser homocigotas y heterocigotas. Además de la diferente movilidad electroforética, la

HbF se puede demostrar en el interior de los hematíes por medio de la técnica de Kleihauer (elución ácida sobre porta).

ANEMIAS HEMOLÍTICAS EXTRACORPUSCULARES O EXTRÍNSECAS

***Por el Dr. E. Salido,
Dra. C. Funes,
Dr. J. M.^a Moraleda**

Introducción. Anemias hemolíticas inmunes. Anemias hemolíticas extrínsecas no inmunes.

INTRODUCCIÓN

En este grupo de anemias hemolíticas (AH) el daño de la célula roja es ocasionado por factores externos a la misma o extrínsecos. Aunque es un grupo muy heterogéneo, a efectos prácticos podemos considerar dos grandes clases: las que tienen una patogenia inmune (destrucción vehiculada por anticuerpos) y aquéllas en las que el daño es ocasionado por un mecanismo no inmunológico.

Tienen en común el hecho de ser AH adquiridas y, en su gran mayoría, secundarias a otras enfermedades, en contraposición con las AH corpusculares o intrínsecas, de origen congénito y hereditario (tabla I).

ANEMIAS HEMOLÍTICAS INMUNES

Las AH inmunes son enfermedades adquiridas, caracterizadas por la destrucción prematura del eritrocito por acción de componentes plasmáticos relacionados con el sistema inmunita-

rio: inmunoglobulinas (Ig) (autoanticuerpos), complemento o agentes farmacológicos inmunógenos. En todos los casos, el proceso tiene lugar en la membrana del eritrocito, y origina una lesión irreversible de la misma que determina la hemólisis (tabla II). En este capítulo se hará mención a las AH autoinmunes (AHAI) y a las AH inmunes inducidas por fármacos. Las AH causadas por aloanticuerpos (isoanticuerpos o aloanticuerpos) y la hemoglobinuria paroxística nocturna serán tratadas en otros capítulos.

Anemias hemolíticas autoinmunes

La AHAI está producida por autoanticuerpos, es decir, anticuerpos generados por el organismo contra antígenos propios presentes en la membrana eritrocitaria, como consecuencia de un trastorno del sistema inmunológico, y a veces asociadas a enfermedades autoinmunes. Constituye la causa más frecuente de hemólisis adquirida.

El diagnóstico de AHAI se basa en la detección en un paciente de anti-

Tabla I. Clasificación de las anemias hemolíticas (AH)

AH adquiridas	Extracorporales	Factores extrínsecos	Origen inmune	AH autoinmune
			Origen no inmune	Hiperesplenismo Microangiopáticas Mecánicas Efecto tóxico directo (paludismo, <i>Clostridium</i>) Fármacos
	Intracorporales	Factores intrínsecos (anomalías de membrana)	Hemoglobinuria paroxística nocturna	
AH congénitas	Intracorporales	Todas son intrínsecas (eritropáticas; trastorno del contenido del hematfe)	Membranopatías hereditarias Enzimopatías hereditarias Talasemias Hemoglobinopatías	

Tabla II. Clasificación de las anemias hemolíticas inmunes

Autoinmunes	Por autoanticuerpos calientes: Idiopáticas Secundarias Por autoanticuerpos fríos: Idiopáticas Secundarias
Inducidas por fármacos o inmunomedicamentosas	Mecanismo autoinmune Mecanismo hapteno Mecanismo neoantígeno
Aloinmune o isoimmune	Enfermedad hemolítica del recién nacido Reacciones transfusionales
Hemoglobinuria paroxística <i>a frigore</i>	

cuerpos dirigidos contra sus propios hematíes. La técnica utilizada para detectarlos es el test de antiglobulina directo (test de Coombs directo) que, salvo raras excepciones, será siempre positivo en estos pacientes (fig. 1).

De acuerdo con la temperatura óptima de reacción de los anticuerpos, las AHAI se pueden clasificar en :

- AHAI por autoanticuerpos calientes (IgG), con actividad hemolítica sólo a 37 °C.

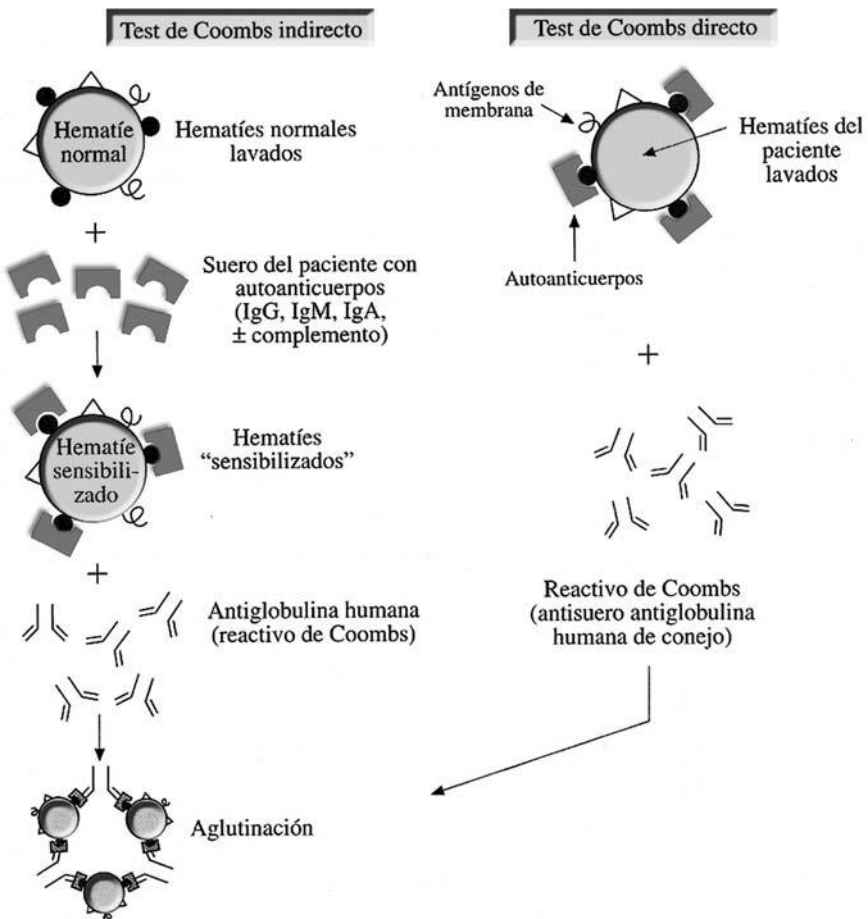


Fig. 1. Test de Coombs directo (para detectar anticuerpos [Ac] ± complemento [C] sobre la membrana de los hematíes) y test de Coombs indirecto (para detectar Ac ± C en el suero del paciente). El reactivo de Coombs puede ser poliespecífico (antiglobulina humana global) o monoespecífico (dirigido específicamente contra las inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA o la fracción C3d del complemento). El test es positivo si los hematíes se aglutinan.

- AHAI por autoanticuerpos fríos (IgM) o crioaglutininas, con capacidad aglutinante y hemolítica entre 0-20 °C.
- AHAI por autoanticuerpos bifásicos (anticuerpo o hemolisina de Donath Landsteiner), que se fijan a la membrana a baja temperatura y producen hemólisis a 37 °C.

Esta terminología, todavía útil en la práctica, ha sido sustituida, en parte, por otra inmunquímica según el tipo de molécula que detecta el test de Coombs en la membrana del hematíe: IgG, IgM y/o complemento (C).

Si en el test de Coombs directo se detectan únicamente fracciones del complemento sobre la membrana, tienen que considerarse dos mecanismos fisiopatológicos:

- Que el anticuerpo que se combinó con el antígeno eritrocitario activó la vía clásica del complemento y después se disoció de la membrana.
- Que el complemento ha sido activado por alguna reacción inmunológica en el plasma y, secundariamente, alguno de sus componentes, generalmente C3b, se fija en la membrana del hematíe, que actúa como diana inocente.

En la tabla III se resumen las características generales de los autoanticuerpos más comunes en la AHAI. Debe recordarse que más del 80% de las AHAI están producidas por anticuerpos calientes.

Etiopatogenia

El mecanismo fisiopatológico de la hemólisis difiere según el tipo de autoanticuerpo implicado. Hay tres hipótesis fundamentales en relación

con la autoinmunización de las células rojas.

La primera considera que la anomalía primaria reside en la membrana del eritrocito. Algunos de los antígenos de la membrana del hematíe serán modificados por la acción de enzimas bacterianas, por sustancias químicas o por la incorporación a ella de antígenos bacterianos o víricos, convirtiéndose así en autoantigénicos.

La segunda hipótesis considera que los anticuerpos en la AHAI no lo serían en sentido estricto. Serían anticuerpos frente a antígenos heterólogos, de estructura similar a aquellos antígenos de células rojas normales con los que presentan reacción cruzada. Esta hipótesis probablemente sea cierta en la AHAI con anticuerpos de especificidad I-i, asociada a infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y otras infecciones víricas. No parece, en cambio, razonable en la AHAI por anticuerpos calientes, de especificidad *antilocus* Rh, si tenemos en cuenta que los antígenos Rh existen prácticamente sólo en el hombre y en los primates.

La tercera hipótesis sitúa la anomalía dentro del propio sistema inmune, que pierde la capacidad de reconocer los antígenos como propios. El problema residiría en los mecanismos que controlan la formación de anticuerpos. Esta teoría explica en parte las AHAI asociadas a los síndromes linfoproliferativos y sobre las enfermedades autoinmunes.

Los estudios realizados con hemáties marcados con isótopos radiactivos han aclarado los mecanismos de hemólisis:

- En las AHAI por anticuerpos calientes, la hemólisis es generalmente extravascular, es decir, los eritrocitos sensibilizados (autoanticuerpo pegado en la membra-

Tabla III. Características generales de las anemias hemolíticas autoinmunes

	Autoanticuerpos calientes	Autoanticuerpos fríos (crioaglutininas)	Hemolisinas bifásicas (anticuerpos de Donath Landsteiner)
Inmunoglobulina	IgG; a veces IgM e IgA	IgM	IgG
Especificidad antigénica	Anti-Rh	Anti-I-i	Anti-P
Fijación de complemento	Raro	Sí	Sí
Activación completa de cascada de complemento	Raro	Sí	Sí
Temperatura óptima de reacción	37 °C	<20 °C (4 °C)	0-20 °C (fijación en frío y hemólisis a 37 °C)
Frecuencia	+++	++	+
Hemólisis	Esplénica	Hepática o intravascular	Intravascular
Etiología	Idiopática Secundaria: • SLP: LLC, LNH. • Enfermedades autoinmunes: LES, AR, colitis ulcerosa • Tumores: timoma, quiste desmoide de ovario • Fármacos	Aguda (infecciosa) • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • Mononucleosis infecciosa • Otros Crónica • Idiopática • SLP: linfomas, Macroglobulinemia de Waldenström • Neoplasias	Sífilis terciaria vídica (rubeola, sarampión)
Diagnóstico	Esferocitos TCD: anti-IgG (+) o anti-IgG + C (+) o sólo para anti-C (+). TCI: (+) en 2/3 (autoanticuerpo en suero; panaglutinina IgG) Autoaglutinación: rara Autohemólisis: rara	Esferocitos TCD: anti-C (+) Autoaglutinación: +++ Autohemólisis: ++ Crioaglutininas positivas	Esferocitos TCD: Anti-C (+) Autoaglutinación: +++ Autohemólisis: ++ Crioaglutininas bifásicas positivas

Tabla III. Características generales de las anemias hemolíticas autoinmunes (continuación)

	Autoanticuerpos calientes	Autoanticuerpos fríos (crioaglutininas)	Hemolisinas bifásicas (anticuerpos de Donath Landsteiner)
Tratamiento	Corticoides: efectividad del 80% Esplenectomía Rituximab Inmunosupresores Transfusiones	Evitar exposición al frío Plasmaféresis Agentes alquilantes, inmunosupresores	Evitar exposición al frío Transfusiones

AR: artritis reumatoide; Ig: inmunoglobulina; LES: lupus eritematoso sistémico; LLC: leucemia linfática crónica; LNH: linfoma no hodgkiniano; SLP: síndrome linfoproliferativo; TCD: test de Coombs directo; TCI: test de Coombs indirecto.

na) con autoanticuerpos calientes (IgG) son destruidos por el sistema mononuclear fagocítico (SMF) hepático y esplénico, y en la médula ósea por eritrofagocitosis. La concentración del anticuerpo sensibilizante en la membrana del hematíe, la capacidad de fijar complemento, la cantidad de antígeno frente al que se dirige el anticuerpo, así como el estado del SMF, influyen tanto en el tipo de hemólisis como en la gravedad de la misma. Los macrófagos del SMF presentan receptores para el fragmento Fc de las IgG (especialmente IgG1 e IgG3) y para las fracciones C3 y C4b del complemento, por medio de los cuales reconocen a los hematíes sensibilizados (recubiertos de anticuerpos y/o complemento), y los fagocitan parcial o totalmente. El SMF del hígado funciona como un filtro grosero que aclara células muy anormales. Los hematíes con menos anomalías de superficie son aclarados en el bazo, que actúa como un filtro fino.

- En las AHAI por anticuerpos fríos, la hemólisis es generalmente de predominio intravascular. Los anticuerpos IgM son moléculas pentaméricas que tienen múltiples puntos de unión para el complemento y lo fijan fácilmente. Una vez acopladas a la membrana, las primeras fracciones del complemento sirven como opsoninas, y facilitan el reconocimiento y la ingestión de los hematíes por el SMF, lo que provoca una hemólisis extravascular, predominantemente hepática (células de Kupffer hepáticas). En ocasiones, la cascada del complemento se activa hasta formar el complejo final C5b-C9, que perfora la membrana y da lugar a la hemólisis intravascular.

Los anticuerpos IgG pueden o no fijar complemento, dependiendo de su especificidad antigénica más que de la subclase de IgG. En este proceso interviene la distribución de los antígenos sobre la superficie del eritrocito. Dado que la fijación del comple-

mento requiere dos lugares de unión del anticuerpo en estrecha proximidad, si los antígenos están suficientemente próximos en la membrana, se formará el doblete de IgG, necesario para la fijación del complemento y, al igual que en las células sensibilizadas por IgM, será el SMF hepático (células de Kupffer) el que las retire de la circulación. Si no ha habido fijación del complemento, el daño celular será menor, y serán los macrófagos esplénicos, que poseen receptores para el fragmento Fc de la molécula de IgG, los que las retirarán de la circulación. La mayoría de las células sensibilizadas son sólo parcialmente fagocitadas, y salen a la circulación de nuevo, siendo reconocibles en ésta porque, al poseer proporcionalmente menos membrana que citoplasma, adoptan la forma de esferocitos, que al pasar de nuevo por el filtro esplénico son fagocitados definitivamente.

Podemos decir que el complemento desempeña un papel clave en la función biológica de los anticuerpos IgM y que contribuye también a la destrucción celular mediada por anticuerpos IgG. La progresión de las enzimas de la cascada del complemento hasta su fase final o complejo de ataque C5b-C9 es rara, porque existen proteínas de membrana ligadas al fosfatidil-inositol, como el CD55 o factor acelerador de la descomposición (DAF, del inglés *decay accelerating factor*) y el factor de restricción homólogo, que inhiben su formación. Los anticuerpos IgG e IgM tienen efectos absolutamente distintos sobre la supervivencia del hematíe, lo que explica muchas de las diferencias clínicas entre las AH mediadas por IgG e IgM, y conlleva una serie de implicaciones terapéuticas.

Anemia hemolítica autoinmune por autoanticuerpos de tipo inmunoglobulina G

Los autoanticuerpos de tipo IgG reaccionan con los antígenos de los hematíes a la temperatura del organismo (37 °C) y son llamados "autoanticuerpos calientes".

Clínica

La forma idiopática adquirida se da en ambos sexos y a todas las edades. Aunque se denomina "idiopática", una investigación cuidadosa conducirá al diagnóstico de la enfermedad subyacente en más del 50% de los casos (tabla III). Las enfermedades que con más frecuencia se asocian a AHAI son los síndromes linfoproliferativos, seguidos del lupus eritematoso sistémico.

El grado de hemólisis es variable, de forma que están bien compensada en algunos pacientes, mientras en otros la respuesta medular compensatoria es insuficiente, por lo que aparece la anemia; en estos casos se produce un comienzo brusco de malestar y debilidad, con disminución rápida de la concentración de hemoglobina y síntomas de anemia aguda. En el examen físico hay esplenomegalia e ictericia, en relación con la gravedad de la hemólisis. En los casos secundarios el paciente presentará, además, la clínica asociada de la enfermedad de base.

En pacientes embarazadas, el anticuerpo IgG puede cruzar la barrera placentaria y provocar una AHAI en el feto.

Datos de laboratorio

- Hemograma: anemia de grado variable, generalmente normocí-

tica-normocrómica; aunque si la respuesta reticulocitaria es intensa, se producirá una macrocitosis.

- Frotis de sangre periférica (SP): índice de reticulocitos muy elevado, lo que determina macrocitosis y policromatofilia; esferocitosis; eritroblastos frecuentes.

Los leucocitos están generalmente elevados.

El número de plaquetas es normal. La asociación en un paciente de AHAI idiopática y púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) recibe el nombre de "síndrome de Evans" (autoanticuerpos contra los hematíes y contra las plaquetas).

- Test de antiglobulina directa (test de Coombs): generalmente es positivo con antisuero antihumano poliespecífico. La utilización de antisueros monoespecíficos revela la presencia mayoritaria en la membrana del hematíe de anticuerpos IgG, aunque a veces están asociadas a IgM, IgA o complemento (tabla III). Algunos pacientes tienen el test de Coombs directo negativo, dada la insensibilidad del test para detectar las escasas moléculas de IgG sobre sus células.
- Test de Coombs indirecto: es positivo también en el 75% de los pacientes. Tanto el autoanticuerpo libre en suero como el obtenido por elución de los hematíes reaccionan con los hematíes normales, mostrando una especificidad para antígenos del sistema Rh.
- La bilirrubina indirecta y la lactodeshidrogenasa están elevadas, y la haptoglobina y hemopexina séricas, reducidas.
- Medulograma: mostrará hiperplasia de la serie roja y, en ocasiones, descubrirá un síndrome linfoproliferativo no diagnosticado.

Tratamiento

La AHAI puede presentarse como una emergencia que aconseja la transfusión inmediata del paciente, pese a los riesgos que implica. El autoanticuerpo unido a las células y el que está libre en suero hacen, por una parte, difícil la correcta tipificación ABO y Rh del paciente y, por otra, prácticamente imposible encontrar sangre compatible. Si la transfusión es imprescindible, se tendrá en cuenta que la vida media de los hematíes transfundidos será reducida y que se deben escoger las unidades con el fenotipo más compatible posible, ya que estos pacientes tienen más facilidad para desarrollar aloanticuerpos. También es importante descartar la presencia de aloanticuerpos asociados, particularmente en pacientes con transfusiones o embarazos previos. La transfusión debe administrarse lentamente, con una monitorización estrecha del sujeto para descubrir los signos de hemólisis intravascular que pudieran producirse.

De forma inmediata, debe iniciarse tratamiento con glucocorticoides en dosis altas (1-2 mg/kg/día, divididos en dos tomas). Los esteroides tienen una triple acción terapéutica:

- Actúan de forma inmediata, suprimiendo la fagocitosis de los hematíes sensibilizados por IgG en el SMF.
- Tienen un efecto retardado, suprimiendo la síntesis de autoanticuerpos.
- Inhiben la interacción antígeno-anticuerpo, evitando la sensibilización. Este efecto no ha sido demostrado experimentalmente.

La respuesta clínica se evidencia, en general, tras la primera semana de tra-

tamiento. Una vez que la mejoría clínica es estable, debe iniciarse la reducción paulatina de esteroides semanalmente, pasando a un régimen de tratamiento en una sola dosis/día. Una vez que la hemoglobina del paciente se ha estabilizado a un nivel normal, con dosis de prednisona en torno a los 15 mg/día, la reducción de esteroides debe ser más lenta, cada 2-3 semanas. Si el paciente precisa, para mantener un nivel de hemoglobina aceptable, dosis de esteroides superiores a 15 mg/día, deben considerarse otras medidas terapéuticas. La corticoterapia constituye el tratamiento de elección; consigue la remisión del proceso en el 80% de los casos idiopáticos y en el 50% de los secundarios.

La esplenectomía, si el autoanticuerpo es IgG, será probablemente eficaz. Es el tratamiento de elección en los casos refractarios a corticoides. Consigue la remisión del 50% de los casos idiopáticos y del 30% de las formas secundarias, pero muchos pacientes recaen. No obstante, aquellos que están esplenectomizados suelen responder de nuevo a los esteroides, y se controlan bien con dosis bajas de prednisona.

En cuanto a los inmunosupresores, constituyen la alternativa terapéutica ante el fracaso de la corticoterapia y la esplenectomía. La utilización de azatioprina en dosis de 50-200 mg/día, ciclofosfamida a razón de 50-150 mg/día, ciclosporina o micofenolato mofetil consigue la remisión de la hemólisis en el 40-60% de los pacientes resistentes a esteroides y esplenectomía. No obstante, estos tratamientos poseen importantes efectos secundarios y debe controlarse cuidadosamente la supresión medular.

La timectomía, el tratamiento con andrógenos, 2-clorodeoxiadenosina, Ig intravenosas y el recambio plasmático

terapéutico se han usado con grados variables de éxito en casos extremos de no respuesta a las medidas terapéuticas habituales. El tratamiento con dosis masivas de inmunosupresores (ciclofosfamida), seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, pertenece al campo experimental.

Recientemente, se están obteniendo muy buenos resultados con rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti-CD20, obtenido por ingeniería genética, que posee las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y pesadas de origen murino. Su mecanismo de acción se basa en la destrucción de los linfocitos B (que son CD20+), con lo que se consigue inhibir los mecanismos de la respuesta inmunitaria dependientes de estas células, tales como la producción de anticuerpos o la función de linfocitos T dependiente de la interacción con linfocitos B. El rituximab provoca la destrucción de las células B a través de los siguientes mecanismos:

- Lisis mediada por complemento. Una vez unida a la célula B, la molécula de rituximab, a través de su región constante humana de la IgG1, fija la proteína del complemento C1q, que pone en marcha la cascada del complemento y, finalmente, la lisis de los linfocitos B.
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA). También a través de su porción Fc humana, la molécula de rituximab se une a células del sistema inmunitario que poseen receptores Fc, tales como células citolíticas (*natural killer*) o macrófagos.

- Inducción de apoptosis. Finalmente, el rituximab es capaz de inducir apoptosis en los linfocitos B. Esta acción se relaciona con el control del flujo de calcio a través de la membrana celular, y es la única que probablemente esté vinculada con el papel biológico de CD20.

El rituximab constituye un tratamiento alternativo a la esplenectomía y a los inmunosupresores clásicos. Más de la mitad de los pacientes con AHAI por anticuerpos calientes que reciben rituximab responden a éste, con una significativa proporción de respuestas y remisiones mantenidas tanto en las formas primarias como en las secundarias. El rituximab puede retrasar o eliminar la práctica de la esplenectomía en algunos pacientes, y ha disminuido mucho el uso de inmunosupresores; sin embargo, su ubicación en el algoritmo terapéutico (antes o después de la esplenectomía) es aún motivo de controversia.

El tratamiento de la AHAI secundaria es el de la enfermedad subyacente y la eliminación de los posibles agentes causales.

Anemia hemolítica autoinmune por autoanticuerpos fríos (inmunoglobulina M) o enfermedad por crioaglutininas

Las aglutininas frías IgM, fijadoras de complemento, existen a título bajo en prácticamente todos los sueros humanos normales. Estos anticuerpos carecen de significación clínica; su temperatura óptima de reacción (4 °C) previene la aglutinación y la hemólisis.

En determinadas situaciones clínicas, ya sea sin causa conocida (síndrome de aglutininas frías primario)

o asociado a otras enfermedades (tabla III), el individuo puede sintetizar crioaglutinina IgM a título alto y con capacidad para reaccionar a temperaturas que pueden alcanzar los hematíes al circular por los capilares de extremidades, donde la temperatura es menor, induciendo hemólisis *in vivo*.

Siguiendo a la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, y con menos frecuencia la mononucleosis infecciosa o la infección por citomegalovirus, el paciente sintetiza transitoriamente anticuerpo IgM policlonal, de especificidad anti-i, que suele producir un cuadro hemolítico agudo. La síntesis del anticuerpo desaparece cuando el paciente se recupera de la infección.

La enfermedad de aglutininas frías suele diagnosticarse en sujetos de edad avanzada, en los que el grado de hemólisis es generalmente discreto, y su comienzo, insidioso. No es rara su asociación a síndromes linfoproliferativos, en los que las crioaglutininas pueden estar producidas por el clon maligno, y menos frecuentemente a otras enfermedades. El anticuerpo en estos pacientes es de origen monoclonal, y de especificidad anti-I, raramente anti-i. En un rango variable de bajas temperaturas *in vivo*, el anticuerpo IgM se fija a los hematíes y fija C1q sobre la membrana. Cuando los hematíes sensibilizados circulan por áreas corporales más calientes, la IgM se desprende del hematíe, pero la secuencia de activación del complemento prosigue y, si la cantidad de C1q fijada fue suficiente, será posible la activación de la secuencia completa con hemólisis intravascular. Lo usual, sin embargo, es que la activación se pare con la fijación de C3b y, dado que los macrófagos del hígado (células de Kupffer) tienen receptores para el C3b, se produzca allí la fagocitosis de los hematíes sensibili-

zados con esta fracción. El C3b, por la acción del factor inactivador del C3b (factor I) y el factor H, es transformado rápidamente en C3b inactivo, que, de nuevo por la acción del factor I, es escindido en C3c y C3d. Éste permanece en la membrana del hematíe y, como no existe receptor para el C3d en los macrófagos, las células sensibilizadas por esta fracción escapan a la hemólisis.

Clínica

La mayoría de los pacientes padecen una AH crónica con o sin ictericia. En otros, la exposición al frío puede seguirse de crisis hemolítica intravascular aguda con hemoglobinuria, a la vez que las partes expuestas adquieren una coloración azulada y dolor, un fenómeno conocido como "acrocianosis", causado por la agregación de los hematíes en los vasos superficiales, lo que dificulta el flujo sanguíneo.

La exploración física es normal en el síndrome de aglutininas frías idiopático, de forma que el hallazgo de esplenomegalia y/o adenopatías es muy sugestivo de síndrome linfoproliferativo asociado.

Datos de laboratorio

La anemia generalmente es discreta, así como la esferocitosis y la hiperbilirrubinemia. Se observa autoaglutinación en el frotis (hematíes en "pilas de monedas"), a menos que se haya realizado estrictamente a 37 °C. La autoaglutinación es máxima a 4 °C y desaparece a 37 °C. Debido a la dependencia de la unión antígeno-anticuerpo con respecto a la temperatura, los hematíes de estos pacientes fijan relativamente pequeñas cantidades de autoanticuerpo IgM (test de Coombs directo débilmente positivo)

que, además, es lábil y desaparece de la superficie de los hematíes, de forma que sólo queda la fracción C3 (C3b, C3c y C3d); sin embargo, el suero contiene concentraciones elevadas de dicho anticuerpo. La tipificación del ABO y Rh en pacientes con aglutininas frías puede ser particularmente difícil por la tendencia de dichos anticuerpos a aglutinar todos los hematíes. Será conveniente determinar el grupo sanguíneo tras lavar los hematíes con suero fisiológico templado. El diagnóstico se establece obteniendo el título de crioprecipitinas y un test de Coombs directo positivo para IgM (no siempre) y complemento (C3). La velocidad de sedimentación globular está muy aumentada.

Tratamiento

Evitar la exposición al frío es una medida profiláctica básica.

El tratamiento de la enfermedad secundaria mejora la hemólisis, posiblemente por disminución de la síntesis de crioprecipitina.

El tratamiento con Ig intravenosas y el recambio plasmático terapéutico pueden tener valor en pacientes con hemólisis grave que no remite con las medidas previas. Los esteroides y la esplenectomía son ineficaces.

En los casos en que no pueda evitarse la transfusión, ésta debe hacerse con concentrados de hematíes calentados por los medios adecuados y manteniendo al paciente en un ambiente templado.

Hemoglobinuria paroxística 'a frigore'

Clásicamente, se ha considerado ligada a la sífilis terciaria, pero se ha observado también en el curso de

muchas infecciones víricas (rubeola, gripe, mononucleosis infecciosa, varicela, paperas).

Actualmente, los raros casos detectados en adultos se caracterizan por episodios recurrentes de hemólisis masiva tras la exposición al frío. Sin embargo, se ha descrito una forma más común de AH autolimitada en niños tras infecciones víricas con el mismo anticuerpo. Las características de este anticuerpo bifásico, también denominado "de Donath Landsteiner" se expone en la tabla III. Es una IgG con especificidad para el grupo sanguíneo P, que activa muy eficazmente la cascada del complemento a bajas temperaturas. Cuando el paciente se expone al frío, el anticuerpo de Donath Landsteiner se fija a los hematíes a su paso por los capilares de las extremidades e inicia la activación de la vía clásica del complemento. Al volver a la circulación central a 37 °C, el anticuerpo se disocia de la membrana, pero la cascada del complemento llega al complejo de ataque de membrana y provoca una hemólisis intravascular rápida y grave.

Tras la exposición al frío, los pacientes presentan una gran afectación del estado general, con fiebre, escalofríos, dolor lumbar y retortijones, seguida de emisión de orinas oscuras. Esta sintomatología dura varias horas, y a veces se acompaña de urticaria y fenómeno de Raynaud.

El laboratorio demostrará las características de una hemólisis intravascular con descenso rápido de la hemoglobina durante la crisis, así como la presencia de hemoglobinemia, hemoglobinuria y hemosiderinuria.

Además, existirá reticulocitosis, esferocitosis, un aumento de la bilirrubina indirecta y un marcado descenso del complemento y de la haptoglobina. El test de Coombs directo es positivo al complemento durante la crisis,

sin detectar IgM. Para realizar el diagnóstico definitivo y diferenciarla de las AHAI por anticuerpos fríos, se precisa la identificación de la hemolisina mediante el test de Donath Landsteiner. En él se incuban el suero del paciente con hematíes a 4 °C y, posteriormente, la mezcla a 37 °C, tras lo cual se produce una intensa hemólisis. A veces es necesario poner suero fresco humano ABO compatible como fuente de complemento.

El tratamiento es el de la enfermedad subyacente y evitar la exposición al frío. Los casos infantiles asociados a infecciones víricas son autolimitados y tienen muy buen pronóstico.

Anemia hemolítica inmune inducida por fármacos

Hasta en el 20-35% de las AH inmunes se descubre un fármaco como factor causal de la hemólisis (tabla IV).

Los medicamentos pueden provocar hemólisis de diferentes tipos (fig. 2).

Mecanismo autoinmune. Hemólisis autoinmune asociada a tratamiento con α -metildopa

El fármaco, a través de un mecanismo desconocido, induce la formación de autoanticuerpos IgG contra las proteínas de la membrana del hematíe, habitualmente las del grupo sanguíneo Rh. Los autoanticuerpos se unen a la superficie del hematíe en ausencia del fármaco, y son virtualmente indistinguibles de la AHAI, con un test de Coombs directo positivo. La posibilidad de desarrollar el anticuerpo es proporcional a la dosis y a la duración del tratamiento farmacológico.

El ejemplo más característico de este mecanismo es el de la α -metildo-

Tabla IV. Algunos fármacos implicados en las anemias hemolíticas inmunes

Anemia hemolítica autoinmune

- α-metildopa
- L-dopa
- Antiinflamatorios no esteroideos

Anemia hemolítica inmune

- Mecanismo hapteno:
 - Penicilina
 - Tetraciclinas
 - Cefalosporinas
 - Eritromicina
- Mecanismo neoantígeno:
 - Antipalúdicos (quinina, quinidina)
 - Analgésicos (ácido acetilsalicílico, paracetamol)
 - Sulfamidas
 - Diuréticos (tiacidas)
 - Neurolépticos (clorpromacina)
 - Antihistamínicos

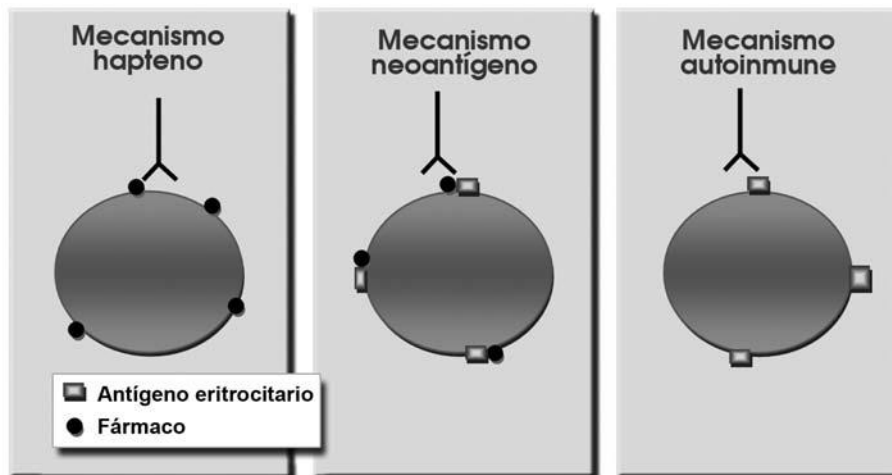


Fig. 2. Mecanismos etiopatogénicos de la anemia hemolítica inmunomedicamentosa. El fármaco se une a la membrana, y el anticuerpo, sólo al medicamento que actúa como hapteno.

pa, empleada en el tratamiento de la hipertensión, así como el de algunos antiinflamatorios no esteroideos.

- Clínica: desde los 3 a 6 meses de iniciar el tratamiento, el 10-36% de los pacientes desarrollan un test de Coombs directo positivo. La hemólisis se produce gradualmente, suele ser moderada y es predominantemente extravascular (secuestro esplénico).
- Datos de laboratorio: anemia en relación con el grado de hemólisis.
 - Frotis de SP: reticulocitos aumentados; policromasia; esferocitosis.
 - Test de Coombs directo: positivo, con antisuero poliespecífico y anti-IgG.
 - Test de Coombs indirecto: también es positivo, con o sin el fármaco. Los signos inespecíficos de hemólisis también serán positivos.
- Diagnóstico diferencial: en el diagnóstico de las AH inmunes inducidas por fármacos es fundamental la historia de exposición a los mismos. La positividad del test de Coombs excluye las AH congénitas, y las características de laboratorio expuestas en la tabla V ayudarán a diferenciarlas de las AHAI. La mejoría de la hemólisis al retirar el fármaco también es útil en el diagnóstico diferencial con la AHAI.
- Tratamiento: la retirada del fármaco es el único tratamiento necesario y no es obligatorio si no existe hemólisis. El proceso hemolítico suele remitir unas semanas tras la retirada, aunque el test de Coombs directo puede persistir positivo hasta 18 meses después.
En casos raros puede ser precisa la transfusión y el tratamiento con esteroides.

Mecanismo inmune

El anticuerpo es dirigido contra el fármaco y no puede detectarse a menos que dicho agente esté también presente en la mezcla de la reacción.

a) Mecanismo hapteno o absorción de fármaco. Prototipo: penicilina. En este mecanismo, el medicamento o alguno de sus derivados se fija a la membrana eritrocitaria y actúa como hapteno, es decir, se une al anticuerpo sin que éste contacte directamente con ninguna estructura eritrocitaria. Se produce con agentes de bajo peso molecular, que precisan unirse a una proteína (hapteno) para ser inmunógenas y provocar el desarrollo de anticuerpos. El fármaco (penicilina) se une después firmemente a la membrana del hematíe. El anticuerpo formado (IgG) se une al medicamento absorbido en la membrana y provoca su secuestro esplénico (fig. 2). La AH inducida por penicilina se produce con dosis altas del fármaco, ocurre tras 7-10 días de iniciar el tratamiento y cesa entre 1-2 semanas tras retirarlo. Las características clínicas y de laboratorio (tabla V) son similares a las de la producida por α -metildopa, así como el tratamiento. También la pueden desencadenar otros antibióticos (cefalosporinas, tetraciclinas, eritromicina).

b) Mecanismo complejo inmune o neoantígeno. Prototipo: quinidina. Contrariamente a los del grupo anterior, los fármacos de este grupo se unen débilmente a la membrana del hematíe y sólo se precisa una pequeña cantidad del agente para desencadenar la crisis hemolítica, que es mediada por el complemento (tabla V). La clásica denominación "complejo inmune" es equívoca, ya que en la mayoría de los casos el fármaco se une a una pro-

Tabla V. Anemia hemolítica inmune mediada por fármacos

	Autoinmune	Mecanismo hapteno	Mecanismo neoantígeno
Prototipo Ac antifármaco Tipo de Ac Test de Coombs directo Test de Coombs indirecto	α -metildopa Ausencia IgG + a IgG + sin fármaco	Penicilina Presente IgG + a IgG + a hematíes recubiertos con el fármaco	Quinina Presente IgM o IgG + a complemento + con fármaco en el medio
Lugar de destrucción	Bazo	Bazo	Intravascular + SMF
Mecanismo de acción del fármaco	Inducción auto-Ac contra Ag de la membrana	Unión a la membrana del hematíe	Formación de un complejo Ac-fármaco-membrana

Ac: anticuerpos; Ag: antígeno; Ig: inmunoglobulina; SMF: sistema mononuclear fagocítico.

teína de la membrana y el complejo parece formar un neoantígeno contra el cual va dirigido el anticuerpo (fig. 2); se forma un nuevo antígeno cuando el medicamento interacciona con la superficie del hematíe. Este neoantígeno generaría autoanticuerpos contra el hematíe, que sólo actuarían en presencia del fármaco. Los autoanticuerpos, habitualmente IgM o IgG, actúan siempre en presencia de complemento; se unen al fármaco y a la proteína formando un complejo ternario estable, que desencadena la activación de la secuencia del COOcomplemento y la hemólisis intravascular. Los medicamentos que actúan a través de este mecanismo son la quinidina, el ácido acetilsalicílico (AAS) y el paracetamol.

- Clínica: a diferencia de las producidas por mecanismo autoinmune o hapteno, en las AH de mecanismo neoantígeno, el paciente tiene un comienzo agudo de ane-

mia grave, con datos de hemólisis intravascular (hemoglobinuria), en los días que siguen al inicio del tratamiento con el fármaco sospechoso. Además, la crisis hemolítica puede producirse en estos casos tras una sola dosis del medicamento, si el paciente había sido expuesto previamente al mismo. No es raro el desarrollo del fracaso renal agudo secundario a la hemólisis intravascular.

- Datos de laboratorio: la hemoglobina puede ser de hasta 2-4 g/dl; a veces coexisten leucopenia y trombopenia.
 - En frotis de SP: recuento de reticulocitos de hasta el 30%. Esferocitosis.
 - Mecanismo hapteno: crisis subaguda de hemólisis moderada. Test de Coombs directo positivo para IgG y complemento.
 - Mecanismo neoantígeno: crisis aguda de hemólisis intravascular

(hemoglobina libre en plasma, hemoglobinuria, hemosiderinuria), así como los inespecíficos de hemólisis. El test de Coombs directo es positivo únicamente con anticomplemento, ya que el anticuerpo es de baja afinidad y se eluye de las células con facilidad al lavarlas, mientras que el complemento permanece unido.

- Test de Coombs indirecto: es positivo únicamente en presencia del fármaco.

- Tratamiento: retirar el medicamento sospechoso, que no debe administrarse nunca más.

Si la clínica de anemia aguda es muy grave, se debe transfundir, teniendo en cuenta que la sangre será incompatible en prueba cruzada, y debe administrarse en pequeñas cantidades y con vigilancia.

Si hay signos, incipientes o establecidos, de fracaso renal, tratarlo adecuadamente.

Generalmente, se produce una mejoría sustancial en 1-2 semanas; si no fuera así, y el paciente tuviera anemia importante, puede iniciarse (aunque su uso es polémico) tratamiento con esteroides.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS EXTRÍNSECAS NO INMUNES

Hiperesplenismo

En las esplenomegalias, el bazo puede destruir hematíes normales, así como plaquetas y neutrófilos, al azar.

El diagnóstico se hace por exclusión. Pueden verse esferocitos en el frotis de SP. El test de Coombs directo es negativo.

El tratamiento es el de la enfermedad subyacente.

Hemólisis mecánica: hemoglobinuria de la marcha

La marcha prolongada o las carreras largas pueden inducir una AH intravascular transitoria discreta tras el ejercicio. El mecanismo parece ser el trauma de los hematíes al circular repetidamente por los pequeños vasos de la planta del pie. Suele darse en deportistas profesionales.

Hay hemoglobinemia y hemoglobinuria, que remiten espontáneamente sin precisar tratamiento. Deben recomendarse plantillas o calzado de suela blanda.

Alteraciones del corazón y de los grandes vasos (anemia hemolítica macroangiopática)

Como consecuencia de un flujo sanguíneo turbulento en estenosis o regurgitaciones aórticas, de una derivación aortofemoral o de traumas en válvulas protésicas malfuncionantes, puede producirse hemólisis intravascular.

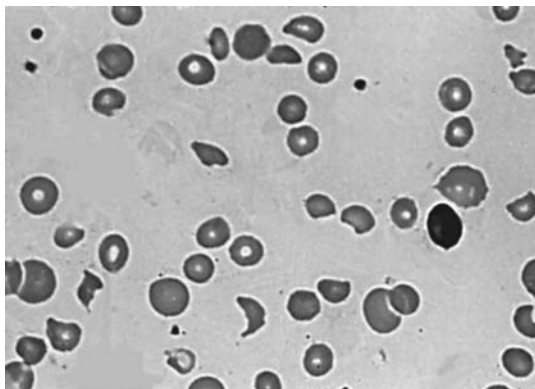
La anemia es, en general, moderada, con esquistocitos en la SP y reticulocitos aumentados. El test de Coombs directo es negativo. Habrá signos de hemólisis intravascular.

Trastornos hemolíticos microangiopáticos

Debido a microtrombos o a enfermedad intrínseca de la pared de los vasos, hay una resistencia al flujo a través de los mismos. Se observa en el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID).

En la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y en el síndrome hemolítico urémico (SHU), además de la

Fig. 3. Anemia hemolítica microangiopática. Se observan hematíes fragmentados (esquistocitos).



hemólisis intravascular grave, hay trombocitopenia y deterioro rápido de la función renal. En pacientes con neoplasias se ha descrito un cuadro, inducido por mitomicina, superponible al de la PTT y al del SHU. También se da en pacientes sometidos a tratamiento con ciclosporina (trasplantes).

En los hemangiomas cavernosos, la hipertensión maligna y las reacciones de hipersensibilidad se produce también hemólisis intravascular de gravedad variable. En estos trastornos son típicos los esquistocitos o hematíes fragmentados en el frotis (fig. 3).

Desórdenes metabólicos y otros agentes químicos y físicos

En las hepatopatías crónicas terminales a veces se produce una AH, con células espiculadas (acantocitos o *spurcells*). Parece que hay una alteración de la relación colesterol/fosfolípidos en la membrana, lo que hace al hematíe muy rígido.

En la hepatitis alcohólica aguda a veces se produce una hemólisis brusca, con fiebre, hepatomegalia e ictericia (síndrome de Zieve). Los triglicéridos plasmáticos están muy elevados, aun-

que no hay datos objetivos de que sea la hipertrigliceridemia la que provoque la hemólisis. El cuadro remite con la abstinencia alcohólica, buena nutrición y reposo en cama.

La hipofosfatemia extrema, al inducir una depleción de trifosfato de adenosina en el hematíe y alterar sus propiedades de deformabilidad, puede ser la causa de hemólisis esplénica.

La intoxicación por arsénico, plomo, cobre, compuestos clorados y otros productos industriales, los venenos de insectos, así como las grandes quemaduras o la exposición a altas tensiones de oxígeno, también pueden desencadenar cuadros hemolíticos por diferentes mecanismos.

Agentes infecciosos

Una gran variedad de microorganismos pueden ocasionar AH. Entre los principales mecanismos se encuentran los siguientes:

- Invasión de los hematíes por el microorganismo, como en la malaria, bartonelosis o babesiosis.
- Elaboración de toxinas hemolíticas (toxina α de *Clostridium welchii*).

- Producción de autoanticuerpos o depósito de complejos inmunes en la membrana del hematíe.

El grado de hemólisis es muy variable y, en general, está relacionado con

la gravedad de la infección. También varía el lugar de hemólisis: esplénico en la malaria e intravascular en la infección por *Clostridium*. El tratamiento se basa en los antibióticos, aunque a veces son precisas las transfusiones.

GRUPOS SANGUÍNEOS. ANEMIAS HEMOLÍTICAS POR ALOANTICUERPOS. ENFERMEDAD HEMOLÍTICA FETAL Y DEL RECIÉN NACIDO

*Por la Dra. M. Corral,
Dra. L. López

Sistema de grupos sanguíneos. Enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido.

SISTEMA DE GRUPOS SANGUÍNEOS

Un sistema de grupos sanguíneos se define como el conjunto de antígenos que se detectan sobre la superficie de los eritrocitos, determinado por un *locus* genético único o por *loci* estrechamente ligados. En sentido amplio, se puede aplicar el término "grupo sanguíneo" a cualquier sistema polimórfico de la sangre, incluidas las proteínas plasmáticas y las enzimas eritrocitarias, pero convencionalmente se reserva para referirse a los antígenos eritrocitarios.

Las formas alternativas de los genes en un *locus* concreto reciben el nombre de "alelos", y un individuo hereda pares de alelos idénticos o no idénticos; los individuos que heredan dos alelos idénticos son homocigotos para ese alelo, y heterocigotos si heredan dos alelos diferentes. Cuando hablamos de "fenotipo de grupos sanguíneos" nos referimos solamente al

producto reconocible de los alelos, mientras que el genotipo se refiere a la suma de los alelos heredados de un gen específico; por ejemplo, decimos que un sujeto es del grupo A (fenotipo), aunque genotípicamente puede ser AA, AO, etc. Los antígenos producidos por alelos diferentes de un mismo *locus* se denominan "antitéticos".

Hasta el momento han sido 26 los sistemas de grupos sanguíneos descritos, pero consideraremos en este capítulo sólo los sistemas ABO y Rh, dada su importancia para la práctica transfusional.

La tabla I enumera los antígenos y anticuerpos de otros sistemas de grupos sanguíneos relevantes desde el punto de vista tanto transfusional como de su implicación en el desarrollo de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido (EHFRN). Incluye también la actitud transfusional en pacientes con aloanticuerpos para antígenos de los grupos eritrocitarios enumerados.

Tabla I. Sistemas de grupos eritrocitarios

Nombre	N.º	Antígenos	Anticuerpo	Transfusión
ABO	001	A, B, H, A1	Anti-A, B Anti A1, H Si son reactivos a 37 °C	Hematíes negativos para el antígeno Hematíes compatibles en antiglobulina a 37 °C
MNS	002	M, N, S, s	Anti-M, S, s y U Si son reactivos a 37 °C Anti-N. Si es reactivo a 37 °C	Hematíes negativos para el antígeno Hematíes compatibles en antiglobulina a 37 °C
P	003	P1	Anti-P1 Si es reactivo a 37 °C	Hematíes compatibles en antiglobulina a 37 °C
Rhesus	004	D, C, E, c, e,	Anti-D, C, E, c, e	Hematíes negativos para el antígeno
Lutheran	005	Lua, Lub	Anti-Lua, Lub	Hematíes compatibles en antiglobulina a 37 °C
AntiKell	006	K, k	Anti-K, k	Hematíes negativos para el antígeno
Lewis	007	Lea, Leb	Anti-Lea, Leb	Hematíes compatibles en antiglobulina a 37 °C
Duffy	008	Fya, Fyb	Anti-Fya, Fyb	Hematíes negativos para el antígeno
Kidd	009	Jka, Jkb	Anti-Jka, Jkb	Hematíes negativos para el antígeno

Antígenos de grupos sanguíneos eritrocitarios

Son estructuras carbohidrato o proteicas polimórficas situadas en la membrana del eritrocito. Pueden expresarse solamente sobre los eritrocitos (por ejemplo, el sistema Rh) también sobre otras células (antígeno P1), sobre teji-

dos (antígenos MNS) o sobre células sanguíneas y tejidos (antígenos ABO), lo que sugiere que, además de su papel en la transfusión, pueden también intervenir en el desarrollo en el trasplante de órganos.

Los carbohidratos en los sistemas ABO, Lewis y P son productos indirectos del gen; los productos directos del

gen son enzimas transferasas, que producen los determinantes antigénicos por la transferencia de azúcares al substrato carbohidrato. Los antígenos péptidos son, sin embargo, productos directos del gen, en los que la variación alélica determina la secuencia de aminoácidos heredada y/o la conformación de la proteína. Hay diferencias raciales en la frecuencia de los fenotipos eritrocitarios, cuyo estudio fue útil en el pasado para investigaciones de paternidad o forenses.

La posibilidad de detectar e identificar fácilmente por hemaglutinación los antígenos y anticuerpos de grupos sanguíneos ha hecho posible el tratamiento transfusional seguro. Los antígenos eritrocitarios tienen capacidad inmunógena y pueden estimular la síntesis de aloanticuerpos capaces de producir hemólisis de las células transfundidas, o de atravesar la placenta y producir EHFRN.

La tabla II resume la importancia de los grupos sanguíneos en Hematología.

En los últimos años el avance en la comprensión molecular de los antígenos de grupos sanguíneos ha permitido responder a cuestiones no resueltas con la hemaglutinación a lo largo de casi un siglo: el genotipo, la identificación de fetos con riesgo de desarrollar enfermedad hemolítica, el fenotipo eritrocitario de pacientes transfundidos masiva y/o crónicamente, etc.

Por otra parte, los antígenos eritrocitarios tienen importantes funciones biológicas (tabla III), como su función enzimática, que media, a través de las glicosiltransferasas, la síntesis de carbohidratos. Las glicosiltransferasas son los productos primarios de los genes ABO, H, Se y LE, que dirigen la síntesis de los antígenos ABO, Hh, Lewis y secretor, transportados por glicoproteínas y glicolípidos sobre una variedad de tejidos.

Tabla II. Importancia de los grupos sanguíneos en Hematología/trasplante

- En incompatibilidad materno-fetal de grupos sanguíneos
- En transfusión alogénica
- En trasplante de órganos
- En anemia hemolítica autoinmune

Tabla III. Funciones biológicas de los grupos sanguíneos

- Transportadores o canales: glicoproteína asociada a Rh, Kidd, Diego, etc.
- Receptores de hormonas, así como de virus, bacterias o parásitos: P1, Lewis, Duffy
- Moléculas de adhesión que median mecanismos de adhesión intercelular e interacciones con proteínas de la matriz extracelular: Lutheran, LW, Xg
- Enzimas: por ejemplo, glicosiltransferasas, que median la síntesis de carbohidratos
- Proteínas estructurales: las proteínas Rh son componentes importantes de la arquitectura de la membrana de los hematíes

Anticuerpos antieritrocitarios

Casi todos los anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios son inmunoglobulinas (Ig) G o IgM, y sólo una minoría tienen un componente IgA. La IgM es más eficaz en la activación del complemento (C) que la IgG, dado que se necesitan dos dominios Fc para activar el C1 y al menos dos moléculas IgG para la activación. Las subclases IgG1 e IgG3 activan el complemento fuertemente, mientras que la IgG2 lo hace débilmente, y probablemente la IgG4 sea incapaz de activar el complemento.

Los anticuerpos antieritrocitarios activos a 37 °C son teóricamente capaces de mediar la destrucción o el secuestro de los hematíes alogénicos incompatibles transfundidos. Asimismo, los anticuerpos antieritrocitarios IgG son capaces de atravesar la placenta y, en teoría, pueden causar EHRN.

Sistema ABO

Es el sistema de grupos sanguíneos más importante en la práctica clínica, descubierto en 1900 por Landsteiner. Los individuos se clasifican respecto a este sistema en cuatro grupos: A, B, O y AB, aunque se conocen varios subgrupos que sólo excepcionalmente tienen importancia clínica.

La herencia de los antígenos ABH se asocia débilmente a la predisposición a ciertas enfermedades, dado que las moléculas de la superficie celular que contienen los epítomos de grupo sanguíneo juegan un importante papel en la modulación de la función de las proteínas, en la infección, en el cáncer, en la adhesión, etc. En 1953 se publicó el primer artículo que relacionaba el cáncer de estómago con el grupo sanguíneo A;

posteriormente se ha asociado la úlcera péptica al grupo sanguíneo O.

Antígeno ABO

La expresión de los antígenos ABO es controlada por tres *loci* genéticos independientes:

- El ABO, localizado en el cromosoma 9.
- El FUT1 (H) y el FUT2 (Se), localizados sobre el cromosoma 19.

Los epítomos de los antígenos ABO son carbohidratos que se unen a polipéptidos formando glicoproteínas o a lípidos formando glicolípidos.

Cada gen codifica para una diferente enzima glicosiltransferasa, que se une a un monosacárido específico sobre las cadenas de disacáridos precursores. Se conocen cuatro tipos de cadenas disacáridas:

- Tipo 1: se encuentra en secreciones y en el plasma. Es el sustrato para el gen Se del *locus* FTU2.
- Tipos 2, 3 y 4: se encuentran en la membrana de los hematíes. Constituyen el sustrato para el gen H del *locus* FUT1.

Tal como se representa gráficamente en la figura 1, los genes H y Se determinan la síntesis de las glicosiltransferasas, que añaden la L-fucosa a la cadena de disacáridos produciendo el antígeno H, que es el precursor de los antígenos A y B. La existencia de gen A, B o de ambos dará lugar a glicosiltransferasas, que determinan la transferencia de otro azúcar al antígeno H, dando lugar a antígeno A, B o AB. El gen O es un gen amorfo que no codifica glicosiltransferasa funcional y, por tanto, en los sujetos O la

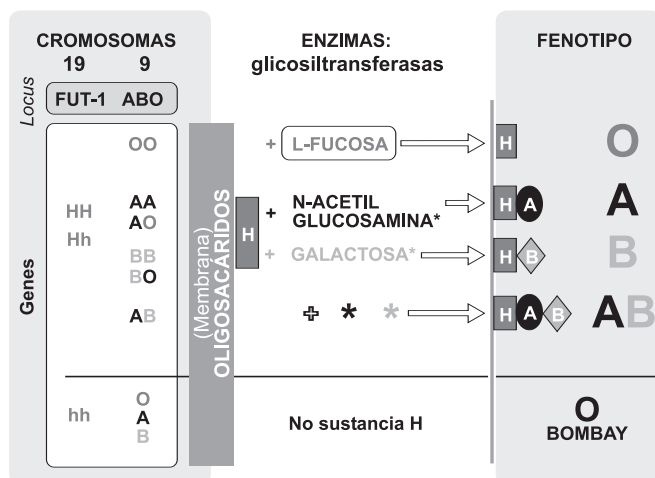


Fig. 1. Sistema ABO.

membrana eritrocitaria tiene sólo antígeno H.

Los sujetos que son homocigotos para el alelo h del locus FUT1 no pueden formar el precursor H y, por tanto, aunque posean gen A y/o B, fenotípicamente se comportan como O, denominándose "O Bombay".

Anticuerpos ABO

Se sintetizan en los primeros 3 a 6 meses de vida, se cree que como respuesta a sustancias en la dieta o en el medio ambiente, de estructura química similar a los antígenos ABH. Se dice que son "naturales", y generalmente son una mezcla de IgM e IgG, fijadores de complemento, y con capacidad de producir hemólisis intravascular.

Si se produce una inmunización secundaria, como resultado de transfusión incompatible, embarazo con feto incompatible o vacunas que contenen

gan antígenos A y/o B, aumentará el componente IgG y su capacidad para reaccionar a 37 °C.

Sistema Rh

Fue descrito por Levin y Stetson en 1939. Es el segundo sistema en importancia en medicina transfusional, y sigue siendo el más importante en Hematología Neonatal, debido a la elevada inmunogenicidad del antígeno D, y a la alta prevalencia de individuos D negativos. La capacidad para estimular aloanticuerpos con capacidad hemolítica de los cinco antígenos principales del sistema Rh (D, C, c, E, e) puede complicar extraordinariamente la evolución de los pacientes en programas de transfusión crónica (talasemias, anemia drepanocítica o *sickle cell*, etc.) y de los embarazos de mujeres negativas para algunos de estos antígenos presentes en el feto.

Su naturaleza de proteínas polipépticas de membrana hace de él un

modelo muy atractivo de estudio para genetistas y bioquímicos.

Anticuerpos del sistema Rh

El sistema Rh es un sistema complejo del que se han definido más de 45 antígenos, pero casi siempre sólo los cinco antígenos D, C, c, E, y e se asocian con anticuerpos que producen problemas transfusionales o EHFRN. En el momento actual se conoce ya perfectamente la estructura de los cinco antígenos principales: D, Cc y Ee.

Históricamente, las distintas interpretaciones genéticas han dado lugar a diferentes nomenclaturas, aunque en la práctica se continúa utilizando la de Wiener y Fisher Race, que correlaciona las reacciones serológicas en el estudio del fenotipo y su interpretación genética (fig. 2). Es fundamental señalar que lo que define a un individuo como Rh positivo o negati-

vo es la presencia o ausencia de antígeno D en la membrana.

Actualmente se sabe que el *locus* RH se sitúa en el cromosoma 1, en el que existen dos genes homólogos estrechamente ligados: RHD y RHCE. De este último existen cuatro alelos: CE, Ce, ce y cE (figs. 3 y 4).

Variantes fenotípicas especiales

Los individuos conocidos como "Du", tienen una reducción cuantitativa de antígeno D en la membrana, y no formarán anti-D aunque sean expuestos a hemáties D alogénicas.

Los individuos D parciales tienen antígeno D al que le falta uno o más epitopos; pueden caracterizarse utilizando paneles de reactivos anti-D monoclonales. Si estos sujetos se exponen al estímulo de células D alogénicas que poseen el epitopo que a ellos les falta, pueden formar anti-D.

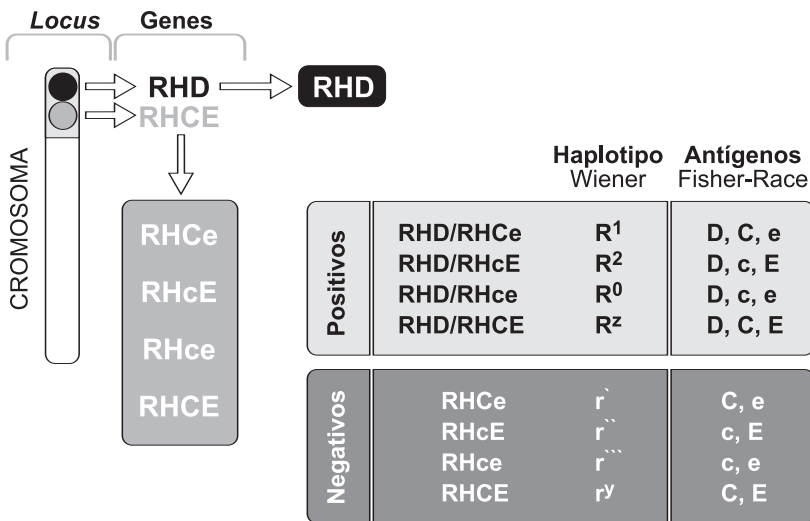


Fig. 2. Sistema Rh.

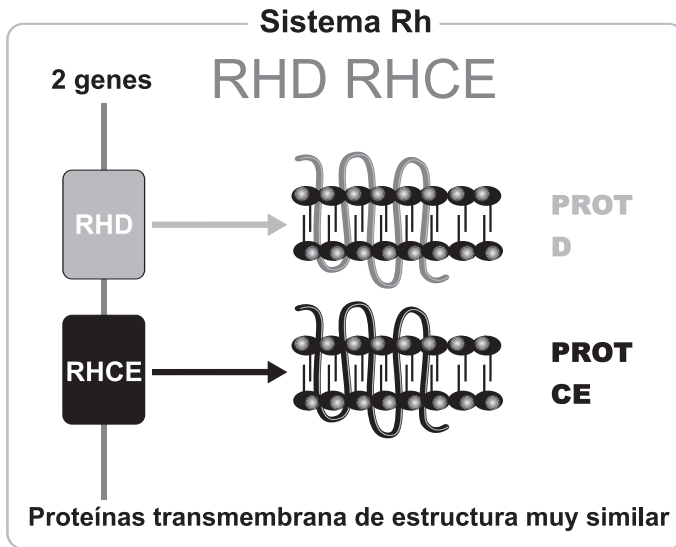


Fig. 3. Proteínas (PROT) del sistema Rh.

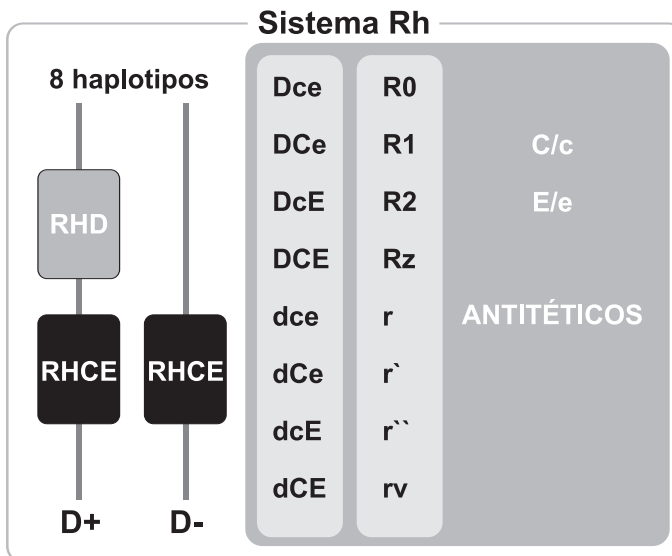


Fig. 4. Haplotipos del sistema Rh.

Genéticamente, los sujetos con fenotipo Rh null son homocigotos para un alelo silente en el *locus* RH o, alternativamente, para un gen supresor, independiente del *locus* RH, el X^r. Este fenotipo null se asocia a anemia hemolítica crónica con estomatocitosis.

Anticuerpos Rh

Los anticuerpos anti-Rh son consecuencia de la respuesta de un individuo negativo para un antígeno Rh específico, a un estímulo antigénico mediado por hematíes positivos para dicho antígeno, básicamente a través de transfusión alogénica o embarazo. Los anticuerpos del sistema Rh son IgG y, generalmente, no activan complemento. El más frecuente es el anti-D, seguido del anti-c y anti-E; el anti-C es poco habitual en ausencia de anti-D. Es infrecuente el anti-e como aloanticuerpo; sin embargo, en las anemias hemolíticas autoinmunes es común la especificidad anti-e del autoanticuerpo.

Significado clínico de los aloanticuerpos de grupos sanguíneos

La transfusión de sangre alogénica y el embarazo implican siempre la exposición a un importante número de antígenos capaces de estimular la formación de anticuerpos. La frecuencia

con que en la práctica transfusional encontramos unos u otros anticuerpos depende de los factores enumerados en la tabla IV.

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes repetidamente transfundidos terminan generando aloanticuerpos frente a algún antígeno eritrocitario (esta frecuencia aumenta hasta un 30% en los casos con drepanocitosis), siendo en la población caucásica las especificidades A, B, D, c, E, e, Kell, Kidd, Duffy y MSs las asociadas con mayor frecuencia a reacción transfusional hemolítica.

La transfusión de hematíes ABO incompatibles o de plasma incompatible con título alto de hemolisinas ABO es la responsable de la mayoría de las reacciones hemolíticas transfusionales agudas clínicamente importantes. Los sistemas de hemovigilancia implantados en países de nuestro entorno comunican cada año que hasta el 60% de los efectos adversos asociados a la transfusión se producen por transfusión de componentes erróneos o identificación errónea del receptor, y la incompatibilidad ABO constituye la causa evitable más frecuente de morbilidad asociada a la transfusión (tabla V). Es extraordinariamente importante que en los Servicios de Transfusión se trabaje con procedimientos que garanticen la compatibilidad ABO de los componentes transfundidos.

Tabla IV. Factores que condicionan la aloinmunización postransfusional

- Prevalencia de los individuos negativos para un antígeno específico
- Inmunogenicidad de los diferentes antígenos
- Capacidad de respuesta inmune del paciente transfundido o de la mujer embarazada

Tabla V. Compatibilidad ABO en transfusión de concentrado de hematíes

Grupo ABO del receptor: antígenos en la membrana eritrocitaria	Anticuerpos en plasma	Grupo ABO compatible
O	Anti-A +Anti-B	O
A	Anti-B	A o O
B	Anti-A	B o O
AB	Ninguno	A, B, AB, O

Actitud transfusional en pacientes aloimmunizados

Todo paciente que ha desarrollado un aloanticuerpo eritrocitario debe, idealmente, ser transfundido con hematíes negativos para el antígeno correspondiente. Sin embargo, no siempre es posible preservar el principio de transfundir sangre negativa para el antígeno y, cuando esto sucede, en función de la importancia clínica que atribuyamos al anticuerpo, deben seguirse una serie de directrices.

Muchas veces, como recoge la tabla I, es suficiente el principio de transfundir sangre que sea compatible cuando realizamos la prueba cruzada a 37 °C. Si no se dispone de sangre compatible, a veces es necesario, por la urgencia de la transfusión, transfundir sangre lo menos incompatible serológicamente que sea posible, hasta que la búsqueda entre miembros de la familia o en centros con amplios paneles de donantes consiga la sangre adecuada.

Cuando se transfunde sangre incompatible, la transfusión debe ser lenta, con observación estrecha del paciente, y a veces precedida del tratamiento con Ig o corticoides, para intentar reducir la

hemólisis y la respuesta inmunológica. En esta situación cobra especial importancia valorar si es posible corregir la anemia por otras vías y el grado de urgencia de la transfusión, así como si es factible algún procedimiento de transfusión autóloga.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA FETAL Y DEL RECIÉN NACIDO

Definición

La EHFRN o eritroblastosis fetal se origina como consecuencia de la destrucción de los hematíes fetales provocada por los aloanticuerpos eritrocitarios IgG de la madre que atraviesan la placenta, y reaccionan con antígenos de origen paterno presentes en los hematíes del feto pero ausentes en los maternos (fig. 5).

La EHFRN se inicia con afectación del feto en el útero, y tras el parto del recién nacido (RN). Los efectos clínicos en el feto/RN son muy variables, y abarcan desde cuadros graves de anemia fetal o muerte intraútero, hasta dar lugar únicamente a test de Coombs directo e indirecto positivos en el RN, sin problemas clínicos asociados. Históricamente, se hablaba de "enfermedad

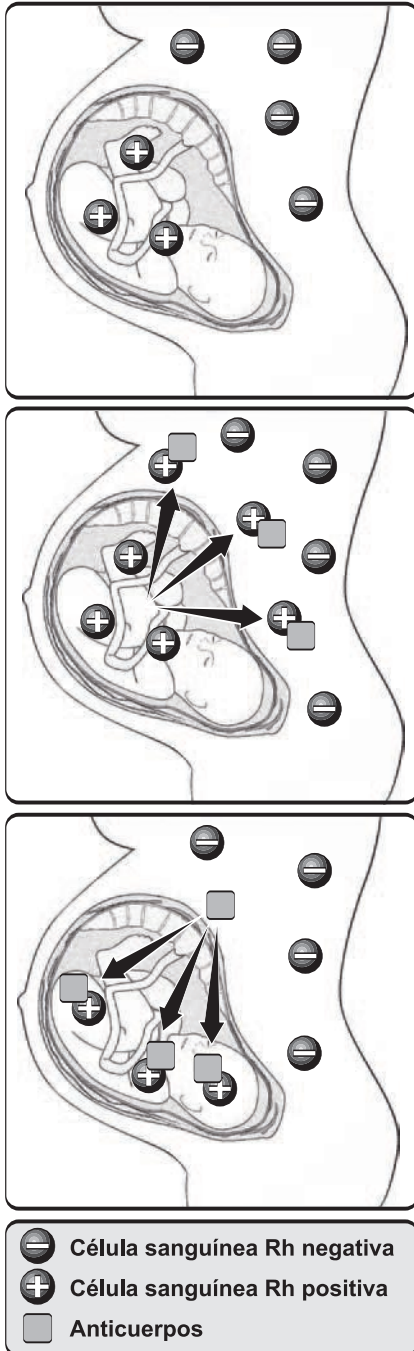


Fig. 5. Aloinmunización en el embarazo.

Rh” porque habitualmente era producida por anticuerpos de especificidad anti-Rh (D), por ser el antígeno D el más inmunógeno del sistema Rh. Si la madre es Rh (D) negativo, y el padre, Rh (D) positivo, el feto puede heredar el antígeno Rh (D) del padre. La madre puede generar anticuerpos frente al antígeno Rh (D), que si son IgG atraviesan la placenta y pueden determinar una reacción hemolítica.

Aunque en el 90% de los casos el antígeno Rh (D) es el responsable de la incompatibilidad fetomaterna, también otros antígenos del sistema Rh pueden producir EHFRN, especialmente el antígeno c, así como antígenos del sistema ABO y de otros sistemas de grupo sanguíneo (Kell, Fya, Jka).

La aloinmunización materna y la EHFRN pueden producirse ya en el primer embarazo, aunque estos casos son muy poco frecuentes.

Patogenia de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido

La mujer gestante puede haber sintetizado aloanticuerpos como consecuencia de una hemorragia transplacentaria fetomaterna en embarazos previos, o tras la recepción de transfusiones o de órganos y tejidos incompatibles.

El aloanticuerpo materno IgG que ha pasado a la circulación fetal se une al antígeno específico presente en los hematíes fetales, y produce la destrucción de los mismos, principalmente en el bazo.

Generalmente, en la primera gestación tiene lugar la sensibilización materna primaria y se sintetizan IgM que no atraviesan la placenta. Si en embarazos posteriores se repite la exposición al antígeno fetal que la sensibilizó previamente, la madre sintetizará anticuerpos de clase IgG (respuesta inmune secundaria) de la misma especificidad, que atravesarán la barrera placentaria y podrán producir hemólisis más o menos grave (fig. 5).

La tabla VI enumera los factores que condicionan la aloinmunización materna.

Clínica de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido

En aproximadamente el 25% de los casos de aloinmunización materna anti-Rh (D) la hemólisis es tan importante que producirá un cuadro conocido como "hidrops fetal" (el 50% de los casos se producirá antes de la semana 34 de gestación), caracterizado por: anemia intraútero grave con insuficiencia cardíaca, hepatoesplenomegalia, edemas y, con frecuencia, muerte intraútero.

En otro 25% de los casos la hemólisis es menos intensa y el feto puede

nacer a término, con clínica de anemia hemolítica que obliga al tratamiento inmediato. Si no se trata, el RN es incapaz de conjugar el exceso de bilirrubina (Bi) indirecta asociada a la hemólisis (la Bi intraútero es metabolizada por la madre). Si la Bi indirecta impregna los núcleos basales cerebrales, se producirá el denominado "kernicterus", que dará lugar a un daño cerebral irreversible.

En el 50% restante de los casos, los fetos nacen sólo levemente afectados y se recuperan sin tratamiento.

Control de las gestantes para prevenir la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido

En toda gestante, sea Rh(D) positivo o negativo, se deben realizar en el primer trimestre:

- Tipificación del grupo ABO y Rh (D).
- Escrutinio de anticuerpos eritrocitarios irregulares (EAI), también denominado "Coombs indirecto" por ser la técnica de estudio empleada.

Si el resultado del EAI es positivo, se procederá a investigar la especifici-

Tabla VI. Factores que condicionan la aloinmunización materna

- Volumen de la hemorragia fetomaterna
- Antígeno implicado: mayor o menor capacidad inmunogénica
- Expresión homocigota o heterocigota del antígeno
- Repetición del estímulo antigénico
- Compatibilidad ABO fetomaterna*
- Capacidad de respuesta inmune materna

*La incompatibilidad ABO entre la madre y el feto protege parcialmente de la inmunización frente a otros antígenos.

dad del anticuerpo y se decidirá el seguimiento apropiado para el resto del embarazo, en relación con la especificidad del anticuerpo.

Tratamiento de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido

Tratamiento intrauterino

Los fetos tienen gran tolerancia a la anemia, por lo que el objetivo básico del tratamiento fetal consistirá en emplear la transfusión intrauterina de hematíes exclusivamente en los casos en que sea previsible la evolución a *hidrops fetalis* antes de las 32-34 semanas de la gestación. Además, es clave la adecuada planificación de la finalización del embarazo cuando se rebase dicho periodo.

Tratamiento del recién nacido

En el neonato con EHFRN debe evaluarse de forma inmediata su situación clínica, y realizar una analítica en la sangre del cordón umbilical que

incluya hemograma para valorar la hemoglobina (Hb), los reticulocitos, el frotis y el estudio de signos biológicos de hemólisis: Bi indirecta y lactatodeshidrogenasa (LDH).

Si la Hb es superior a 13 g/dl, y la Bi indirecta, inferior a 4 mg/dl, el tratamiento habitual es la fototerapia, exponiendo al RN a la luz fluorescente varias horas al día (fig. 6).

La exanguinotransfusión se planteará cuando se cumplan todos los criterios que se exponen en la tabla VII, cuyos objetivos son los enumerados en la tabla VIII.

Habitualmente, se usa la vena umbilical para realizar la exanguinotransfusión. Se deben seleccionar concentrados de hematíes del grupo sanguíneo O Rh (D) negativos en incompatibilidad Rh, o para el antígeno implicado en la hemólisis. Deben ser siempre compatibles con la madre.

Profilaxis de la isoimmunización Rh (D)

La administración de IgG anti-D en gestantes Rh (D) negativo no sensibiliza

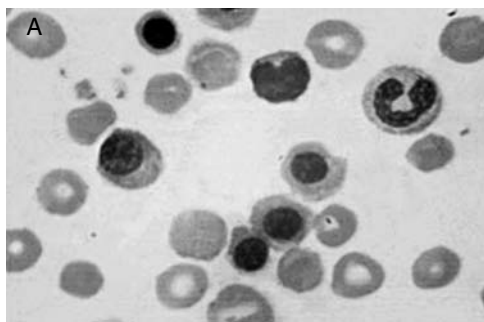


Fig. 6. A. Sangre periférica en el recién nacido con eritroblastosis fetal. B. Fototerapia en el tratamiento de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido leve.

Tabla VII. Criterios necesarios para la indicación de exanguinotransfusión en el recién nacido

- Hemoglobina <12 g/dl
- Bilirrubina indirecta >4 mg/dl
- Test de Coombs directo de 3 a 4 cruces
- Reticulocitos >5%
- Si en las horas posteriores al parto hay un incremento de la bilirrubina indirecta de 1 mg/h, o alcanza los 18 mg/dl

zadas, cuya pareja es Rh (D) positivo, o cuando se desconoce el grupo Rh (D) de la pareja, está indicada en todas las situaciones enumeradas en la tabla IX.

En España, la dosis estándar de IgG anti-D es de 300 µg en inyección intramuscular, aunque durante el primer trimestre una dosis de 50 µg podría ser suficiente.

Se recomienda realizar un test de Kleihauer (prueba que detecta células fetales en la circulación materna), o una técnica equivalente, cuando exista sospecha de una hemorragia transplacentaria durante la gestación o el posparto (por ejemplo, placenta previa o *abruptio placentalis*) para ajustar la dosis de IgG anti-D, que deberá aumentarse si se detectan más de 30 ml de sangre fetal.

Tabla VIII. Objetivos de la exanguinotransfusión

- Corregir la anemia
- Retirar los hematíes sensibilizados y, por tanto, la fuente de incremento en la bilirrubina (Bi) indirecta
- Retirar de la circulación la Bi indirecta para evitar el kernicterus
- Eliminar anticuerpos circulantes

Tabla IX. Profilaxis con inmunoglobulina anti-D en gestante Rh (D) negativo no sensibilizada, cuya pareja es Rh (D) positivo o desconocido

- Aborto espontáneo o inducido
- Embarazo ectópico
- Hemorragia vaginal de origen uterino
- Exploraciones con riesgo de hemorragia transplacentaria: amniocentesis, biopsia de corión, versión cefálica externa, etc.
- Profilaxis antenatal en la semana 28 de la gestación
- Profilaxis posparto: en las 72 h que siguen al parto

INSUFICIENCIAS MEDULARES. APLASIA MEDULAR

***Por el Dr. J. C. Vallejo**

Introducción. Aplasia medular adquirida. Anemia de Fanconi. Disqueratosis congénita. Insuficiencias medulares selectivas.

INTRODUCCIÓN

Las insuficiencias medulares constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por el fracaso de la función hematopoyética, hecho que comporta una inadecuada producción de hematíes, leucocitos y/o plaquetas. Las insuficiencias medulares pueden ser cuantitativas (por disminución de la hematopoyesis: hipoplasia/aplasia medular) o cualitativas (por hematopoyesis anómala: displasia medular), y pueden afectar a una, a dos o a las tres líneas hematopoyéticas, dando lugar a una monocitopenia, bicitopenia o pancitopenia, respectivamente. La tabla I refleja la clasificación de las principales insuficiencias medulares cuantitativas.

APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

La aplasia medular adquirida (AM) adquirida o anemia aplásica es una insuficiencia medular cuantitativa que afecta, en mayor o menor medida, a las tres series hematopoyéticas.

Epidemiología

La incidencia de la AM en nuestro medio está entre 1 y 4 casos nuevos al año por cada millón de habitantes. En algunos países, como Japón o México, la incidencia es de dos a tres veces superior. Estas diferencias se atribuyen a factores ambientales y no raciales, ya que los ciudadanos procedentes de estos países que residen en Europa o Estados Unidos presentan la misma incidencia que la población nativa. La AM es una enfermedad que se presenta fundamentalmente en el adulto joven, aunque existe un segundo pico de incidencia a partir de los 60 años, y afecta por igual a ambos sexos.

Etiología

En la mayoría de los casos no se identifica una causa desencadenante de la enfermedad, y ésta es calificada de idiopática. En una minoría de ocasiones, la AM se atribuye a algún factor etiológico (tabla II).

Tabla I. Clasificación de las principales insuficiencias medulares cuantitativas

Insuficiencias medulares	Adquiridas	Congénitas o constitucionales
Globales	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasia medular adquirida 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia de Fanconi • Disqueratosis congénita
Selectivas		
Eritroblastopenias	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasia pura de la serie roja 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Blackfan-Diamond
Trombocitopenias	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática • Farmacológicas/tóxicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Amegacariocítica ± ausencia del radio
Neutropenias	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática • Farmacológicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Kostmann • Disgenesia reticular • Síndrome de Schwachman-Diamond

Tabla II. Etiología de la aplasia medular adquirida (AM)

• Idiopática	>70%
• Secundaria	<30%
– Radiaciones ionizantes	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis altas (> 10 Gy): dan lugar a una AM fulminante, difícilmente superable sin trasplante hematopoyético • Pequeñas dosis de forma prolongada (exposición laboral, tratamiento de la espondiloartritis anquilopoyética, etc.): dan lugar a una pancitopenia de tipo crónico
– Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Dependientes de dosis y tiempo: citostáticos, cloranfenicol • Independientes de dosis (mecanismo idiosincrásico): cloranfenicol, butazonas, indometacina, sales de oro, anticonvulsivantes, antipalúdicos, acetazolamida, antitiroideos, antidepresivos, penicilamina, sulfonamida, alopurinol, ticlopidina, etc.
– Productos químicos	<ul style="list-style-type: none"> • Derivados del benceno y otros hidrocarburos (tolueno, xilol, etc.) • Algunos insecticidas (diclorodifeniltricloroetano, lindane, pentaclorofenol)
– Virus ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Virus hepatotropos primarios: virus de la hepatitis no A, no B y no C (la mayoría), virus de las hepatitis A y B (excepcionalmente) • Otros virus: VIH, VEB, VHH-6 (en especial tras el trasplante hematopoyético)
– Otras causas	<ul style="list-style-type: none"> • Se han observado casos de AM en el curso de: tímoma, hiperplasia tímica, fascitis eosinofílica (10%), artritis reumatoide, lupus eritematoso, embarazo y enfermedad del injerto contra el huésped

VEB: virus de Epstein Barr; VHH-6: virus herpes humano tipo 6; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
¹ El citomegalovirus y el parvovirus B19 pueden afectar a una o varias líneas hematopoyéticas, pero no suelen producir verdaderas AM. No parece existir relación entre el virus de la hepatitis C y la AM.

Patogenia

Cualquiera que sea la etiología, el daño medular se produce por dos mecanismos fundamentales:

- Tóxico: lesión directa sobre las células progenitoras hematopoyéticas, que determina la disminución o ausencia de las mismas.
- Autoinmune: en este caso, el ataque al tejido hematopoyético se atribuye a linfocitos T autorreactivos del propio paciente. Este mecanismo parece ser el responsable de la mayoría de los casos de AM, como se deduce de los buenos resultados del tratamiento inmunosupresor y de los estudios *in vitro*. Por ejemplo, la infusión aislada de progenitores hematopoyéticos de un gemelo univitelino no es suficiente para recuperar la función medular en el 50% de los pacientes, y sí lo es cuando se administra un tratamiento altamente inmunosupresor previo al trasplante. Por otro lado, en la AM se ha demostrado una disminución de linfocitos T reguladores (CD4+CD25+FOXP3+) y un aumento de linfocitos T citotóxicos activados. Estos últimos sufren una expansión oligoclonal y producen interferón alfa y factor de necrosis tumoral beta, que no sólo inhiben el crecimiento de los progenitores hematopoyéticos, sino que, además, inducen su muerte programada o apoptosis.

Es posible que los factores patogénicos citados intervengan en mayor o menor medida, dependiendo de la etiología de la aplasia. En cualquier caso, el resultado final de una función defectuosa del compartimento de

células progenitoras es la falta de producción de células sanguíneas y el establecimiento del síndrome de insuficiencia medular.

Características clínicas (tabla III)

El inicio de la enfermedad puede ser lentamente progresivo o agudo, con síntomas y signos dependientes del síndrome de insuficiencia medular: cansancio, disnea de esfuerzo, mareos y palidez secundarios a la anemia; una especial susceptibilidad a infecciones graves (neumonías, sepsis; fig. 1), cuyo foco inicial puede ser la boca y la faringe, secundarios a la neutropenia, y gran tendencia a hemorragias mucocutáneas (epistaxis, gingivorragias, metrorragias, púrpura, equimosis), provocadas por la trombopenia.

En la exploración física, aparte de los hallazgos mencionados, es característica la ausencia de adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia. La presencia de esta última nos sugerirá otro diagnóstico. De igual modo, la existencia de púrpura en la cavidad oral o de hemorragias en el fondo de ojo suele asociarse a recuentos muy bajos de plaquetas y orientarnos sobre el peligro de hemorragia en el sistema nervioso central.

Hallazgos de laboratorio (tabla III)

- Anemia normocrómica y normocítica, a veces macrocítica (volumen corpuscular medio 95-110 fl). Recuento de reticulocitos con valores bajos (anemia arregenerativa).
- Leucopenia. Con disminución selectiva de los neutrófilos que tienen una apariencia morfológica normal. El número total de neutrófilos es de alto valor pronóstico.



Fig. 1. Neumonía por *Nocardia* en un paciente con aplasia medular.

- Trombopenia. Habitualmente con cifras inferiores a $50 \times 10^9/l$.
- Aspirado de médula ósea y biopsia ósea. Se observa una marcada hipocelularidad, con pérdida del tejido hematopoyético y sustitución del mismo por grasa que ocupa más del 75% de la médula (fig. 2). La celularidad existente, definida por algunos como inflamatoria, está formada por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y mastocitos. La biopsia ósea es obligatoria, ya que el aspirado se puede realizar por azar, en islotes de celularidad residual (médula en "damero"). Es típica la ausencia casi total de megacariocitos.
- El número de células CD34 positivas en la médula ósea está muy disminuido.
- Los cultivos celulares muestran una marcada reducción de unidades formadoras de colonias gra-

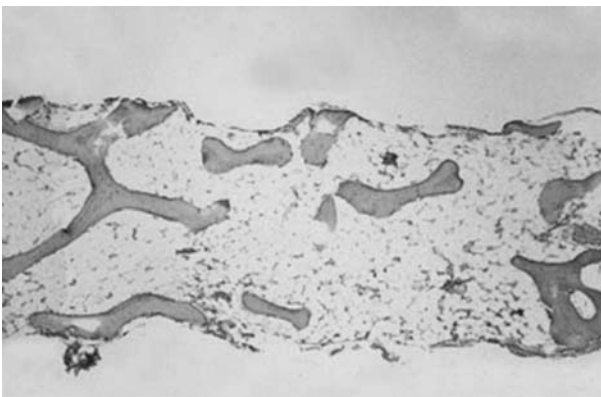


Fig. 2. Biopsia ósea de paciente con aplasia medular. Se aprecia sustitución del tejido hematopoyético por tejido graso.

nulo-macrofágicas (UFC-GM), eritroides (BFU-E) y de células iniciadoras de cultivo a largo plazo (LTCIC).

- La sideremia, el índice de saturación de la transferrina y la ferritina suelen estar elevados, así como la hemoglobina fetal (HbF).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Junto con la historia clínica, las claves para el diagnóstico son la pancitopenia periférica con médula hipocelular (aspirado más biopsia ósea). En la tabla III se expone la sistemática de estudio. El diagnóstico de AM se considera cuando concurren los siguientes parámetros:

- Dos o más citopenias (hemoglobina <10 g/dl, neutrófilos <1.500/ μ l, plaquetas <50.000/ μ l).
- Médula ósea hipocelular (<25% de células hematopoyéticas).
- Ausencia de otras causas que lo justifiquen.

El diagnóstico diferencial se plantea con otras causas de pancitopenia congénitas o adquiridas (tabla IV). La clínica y el estudio medular suelen ser suficientes para excluir la mayoría de procesos. No obstante, debe realizarse un cariotipo, ya que pueden descubrirse alteraciones cromosómicas típicas de una leucemia o un síndrome mielodisplásico, que a veces debutan como un cuadro aplásico. También es obligado, para descartar la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) el estudio por citometría del flujo en hematíes y leucocitos de las proteínas de membrana CD59 y CD55. Finalmente, un test de fragilidad cromosómica nos ayuda-

rá a descartar la anemia de Fanconi (AF).

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad está en relación con la intensidad de la disfunción medular. En la tabla V se exponen los criterios pronósticos de la AM. Si se emplea únicamente tratamiento de soporte (trasfusiones, antibióticos y factores estimulantes de colonias de granulocitos), la supervivencia de la AM grave es inferior al 20% en el primer año tras el diagnóstico, y la mayoría de los pacientes fallecen por hemorragia o infección. Una cifra de neutrófilos inferior a 200/ μ l define al subgrupo de peor pronóstico (AM muy grave). Actualmente, con un manejo precoz y adecuado, los pacientes con AM tienen unas posibilidades de curación superiores al 75%. Los pacientes, particularmente los que no responden al tratamiento, pueden desarrollar a largo plazo una HPN, síndromes mielodisplásicos o, incluso, leucemias agudas.

Tratamiento

Se basa en tres aspectos:

- Retirar la causa, si se conoce.
- Corregir los efectos de la anemia, trombopenia y leucopenia mediante transfusiones de hematíes, plaquetas y antibióticos en caso de infección (soporte hematológico).
- Tratamiento específico.

El tratamiento de soporte hematológico se detalla en el capítulo 23. Es similar al que se realiza en la leucemia aguda, y tiene por objeto mantener

Tabla III. Sistemática para el diagnóstico de la aplasia medular adquirida (AM)

Historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes patológicos familiares • Exposición a tóxicos/fármacos/infecciones
Semiología	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de síndrome anémico, diátesis hemorrágica (equimosis, gingivorragias, epixtasis, hemorragias retinianas...), infecciones (bacterianas o fúngicas) y/o úlceras mucosas • Ausencia de síntomas B, visceromegalias y adenopatías
Hemograma ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (arregenerativa, normocítica o macrocítica, normocrónica o hipocrómica), trombocitopenia y/o neutropenia
Estudio de médula ósea (MO) ^{1,2}	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de la celularidad hematopoyética • Incremento del tejido graso y de los depósitos de hierro • Ausencia de mielodisplasia significativa, salvo en la serie roja • Ausencia de infiltración de la MO (neoplasia, fibrosis, sustancias de depósito)
Citometría de flujo	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de presencia significativa de clones deficientes en proteínas unidas a la membrana por grupos glucosil-fosfatidil-inositol (GPI-AP) (CD59, CD55) en hematíes y leucocitos, características de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)³ • Ausencia de infiltración neoplásica
Cariotipo	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de marcadores citogenéticos característicos de mielodisplasia
Test de fragilidad cromosómica espontánea y provocada con diepoxibutano o mitomicina C ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Negativo

¹Se considera diagnóstico de AM cuando existen dos o más citopenias (hemoglobina <10 g/dl, neutrófilos <1.500/μl, plaquetas <50.000/μl), junto con una MO con celularidad <25% (o 25-50% con <30% células residuales hematopoyéticas), una vez excluidas otras causas que lo justifiquen (véase "Diagnóstico y diagnóstico diferencial").

²Ocasionalmente, en el aspirado de MO puede observarse celularidad normal o incluso aumentada, ya que en la AM pueden persistir focos de hematopoyesis activa (MO "en damero"). Por ello, es fundamental la valoración de la biopsia ósea.

³La citometría de flujo se usa hoy día para el cribado y diagnóstico de HPN. Pequeñas cantidades de células con fenotipo HPN son muy frecuentes y no excluyen el diagnóstico.

⁴Si existe sospecha clínica de anemia de Fanconi.

cifras suficientes de hemoglobina y plaquetas, así como la prevención y el tratamiento inmediato de las infecciones. Sin embargo, si la condición clínica del paciente lo permite, la terapia transfusional debe ser restrictiva en los candidatos a trasplante hematopoyético,

por la posibilidad de aloinmunización. Por otra parte, es muy recomendable emplear donantes de hematíes y plaquetas no emparentados genéticamente, así como irradiar y desleucotizar (filtrar) los productos que se transfunden. El empleo de factores de creci-

Tabla IV. Diagnóstico diferencial de la aplasia medular adquirida

Con insuficiencias medulares globales congénitas o constitucionales	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia de Fanconi • Disqueratosis congénita
Con otras causas de pancitopenia adquirida	<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes mielodisplásicos • Hemoglobinuria paroxística nocturna • Leucemias agudas • Síndromes linfoproliferativos: tricoleucemia, leucemia linfática crónica, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldeström • Anemia megaloblástica • Mielofibrosis • Carcinomatosis medular • Enfermedades de depósito • Lupus eritematoso sistémico • Artritis reumatoide • Hiperesplenismo • Hepatopatía crónica • Tuberculosis medular • Sepsis

Tabla V. Clasificación pronóstica clásica de la aplasia medular adquirida (AM)

<ul style="list-style-type: none"> • AM grave: AM con dos o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> – Neutrófilos <500/μl (criterio obligatorio) – Plaquetas <20.000/μl – Reticulocitos absolutos <20.000/μl
<ul style="list-style-type: none"> • AM muy grave: AM grave con: <ul style="list-style-type: none"> – Neutrófilos <200/μl
<ul style="list-style-type: none"> • AM menos grave (moderada)*: cumple criterios de AM, pero: <ul style="list-style-type: none"> – Neutrófilos >500/μl
<p>* Hoy en día se considera que el pronóstico a largo plazo de la AM moderada con requerimientos transfusionales (de hematíes y/o plaquetas) es similar al de la AM grave.</p>

miento (G-CSF o eritropoyetina) debe individualizarse. En caso de sobrecarga férrica (ferritinas repetidamente >1.000/ng/ml), es adecuado emplear quelantes del hierro.

Los principales tratamientos específicos de la enfermedad son el trasplante de médula ósea (tabla VI) de hermano histocompatible (HLA-idéntico) y el tratamiento inmunosupresor (tabla VII).

El trasplante de médula ósea allogénico consiste en la infusión células progenitoras hematopoyéticas de un hermano HLA compatible, precedida

de la administración al paciente de un régimen de preparación basado, habitualmente, en la combinación de ciclofosfamida y globulina antitimocítica (STG). El trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección en los pacientes menores de 40 años con aplasia medular grave y disponibilidad de hermano HLA-idéntico (tabla VI). Los principales inconvenientes del trasplante en la AM son:

- El rechazo, más frecuente en los pacientes sensibilizados por transfusiones múltiples.

Tabla VI. Trasplante de médula ósea de hermano HLA-idéntico como tratamiento de la aplasia medular adquirida (AM)

Tratamiento de elección	Pacientes <40 años, con AM grave o muy grave, que dispongan de un hermano HLA-idéntico
Probabilidad de curación	70-90%
Supervivencia a largo plazo	80-90%
Principales factores favorables	<ul style="list-style-type: none"> • Menor edad del paciente • Menor intervalo diagnóstico-trasplante • Menor número de transfusiones pretrasplante • Menor número de infecciones pretrasplante • Irradiación de los hemoderivados recibidos pretrasplante • Ausencia de tratamiento inmunosupresor previo • Identidad de sexo del donante-receptor • Acondicionamiento sin ICT
Ventajas respecto al TIS	<ul style="list-style-type: none"> • Menor incidencia de recaída • Menor incidencia de episodios clonales a largo plazo (SMD, LAM, HPN, alteraciones cromosómicas)
Desventajas respecto al TIS	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad de hermano HLA-idéntico (<30%) • Posibilidad de rechazo del injerto (5-15%) • Desarrollo de EICH crónica extensa (>35%)

EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; ICT: irradiación corporal total; LAM: leucemia aguda mieloblástica; SMD: síndrome mielodisplásico; TIS: tratamiento inmunosupresor.

* Si existe un gemelo univitelino, el trasplante de éste se considera el tratamiento de elección en menores de 70 años.

Tabla VII. Tratamiento inmunosupresor de la aplasia medular adquirida (AM)

Tratamiento de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes >40 años, con AM adquirida grave o muy grave • Pacientes <40 años, con AM adquirida grave o muy grave, que no dispongan de un hermano HLA-idéntico
Combinación de elección	<ul style="list-style-type: none"> • Globulina antitimocítica (timoglobulina)¹: 3,75 mg/kg/día x 5 días + • Ciclosporina A: 1,5 mg/kg/12 h durante al menos 12 meses
Probabilidad de respuesta	• 40-90%. La mediana para alcanzar respuesta es de 120 días
Supervivencia a largo plazo	• 55-90% ²
Principales factores favorables	<ul style="list-style-type: none"> • Menor edad del paciente • Menor intervalo diagnóstico-tratamiento • Menor número de transfusiones pretratamiento
Desventajas respecto al TMO	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor incidencia de recaída (25-35%) • Mayor incidencia de episodios clonales a largo plazo (SMD, LAM, HPN, alteraciones cromosómicas) (15-20%)

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LAM: leucemia aguda mieloblástica;

SMD: síndrome mielodisplásico; TMO: trasplante de médula ósea de hermano HLA-idéntico.

¹Durante el tratamiento con globulina antitimocítica las plaquetas deben ser >30.000/μl.

²Los pacientes respondedores alcanzan supervivencias superiores al 80% (similares a las del TMO).

- La enfermedad del injerto contra el huésped, una complicación con alta morbi-mortalidad provocada por los linfocitos del donante, que reconocen como extraño al receptor y atacan sus tejidos (véase capítulo 24).
- Las infecciones, en ocasiones mortales, debidas tanto a la neutropenia como a la inmunosupresión postrasplante; esta última favorecida por la enfermedad del injerto contra el huésped.

Estos problemas aumentan conforme avanza la edad, la incompatibilidad HLA, el número de transfusiones

previas y el de infecciones activas, por lo que estos factores deben tenerse en cuenta en el momento del trasplante.

El tratamiento inmunosupresor (globulina antitimocítica [ATG] 3,75 mg/kg/día durante 5 días + ciclosporina A 1,5 mg/kg/12 h) está indicado en los pacientes con AM grave mayores de 40 años, o en los que no tienen ningún hermano HLA compatible. Sus ventajas e inconvenientes con respecto al trasplante de médula ósea se exponen en la tabla VII. Cuando las opciones anteriores no son viables o fracasan, hay otras alternativas terapéuticas, las cuales se resumen en la tabla VIII.

Tabla VIII. Otros tratamientos para la aplasia medular adquirida (AM)

Ciclosporina A ± andrógenos	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina A (CsA): puede emplearse en monoterapia • Andrógenos (como oximetolona en dosis de 2 mg/kg/día): suelen emplearse asociados a otros tratamientos (generalmente CsA; menos frecuentemente ATG)
Otros fármacos inmunosupresores	<ul style="list-style-type: none"> • Micofenolato mofetilo • Ciclofosfamida (altas dosis) • Sirolimús • Anticuerpos monoclonales (alemtuzumab, daclizumab, anti-TNF)
TPH de donante alternativo al hermano HLA-idéntico	<ul style="list-style-type: none"> • TMO de donante no emparentado. Los resultados son similares a los del TMO de hermano HLA-idéntico en pacientes jóvenes con identidad HLA con su donante (por métodos moleculares de alta resolución), si el trasplante se lleva a cabo en centros con experiencia • TPH de sangre de cordón umbilical y alotrasplantes parcialmente compatibles (<i>mismatched</i>, haploidéntico). Las series publicadas usando estas fuentes de TPH son todavía pequeñas para poder sacar conclusiones sobre el papel de estos trasplantes en el manejo de la AM
Autotrasplante	<ul style="list-style-type: none"> • Se basa en la posibilidad teórica de recolectar suficientes PHSP durante una fase de respuesta al TIS y emplearlos en una recaída posterior. La experiencia de este enfoque terapéutico es muy escasa, por lo que no se recomienda fuera de ensayos clínicos
Tratamiento de soporte	<ul style="list-style-type: none"> • La supervivencia de la AM grave manejada con tratamiento exclusivamente de soporte es menor del 20% en el primer año. Por ello, este enfoque debe estar restringido a casos en los que la supervivencia esperable, por otros motivos, sea muy pobre

ATG: globulina antitímocítica; PHSP: progenitores hematopoyéticos de sangre periférica;
TIS: tratamiento inmunosupresor; TMO: trasplante de médula ósea; TNF: factor de necrosis tumoral;
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Una guía para el enfoque global del tratamiento en la AM se refleja en el algoritmo de la figura 3. Sea cual fuere la alternativa empleada, es importante iniciar el tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico, porque ello influye favorablemente en la respuesta y en la supervivencia de los pacientes.

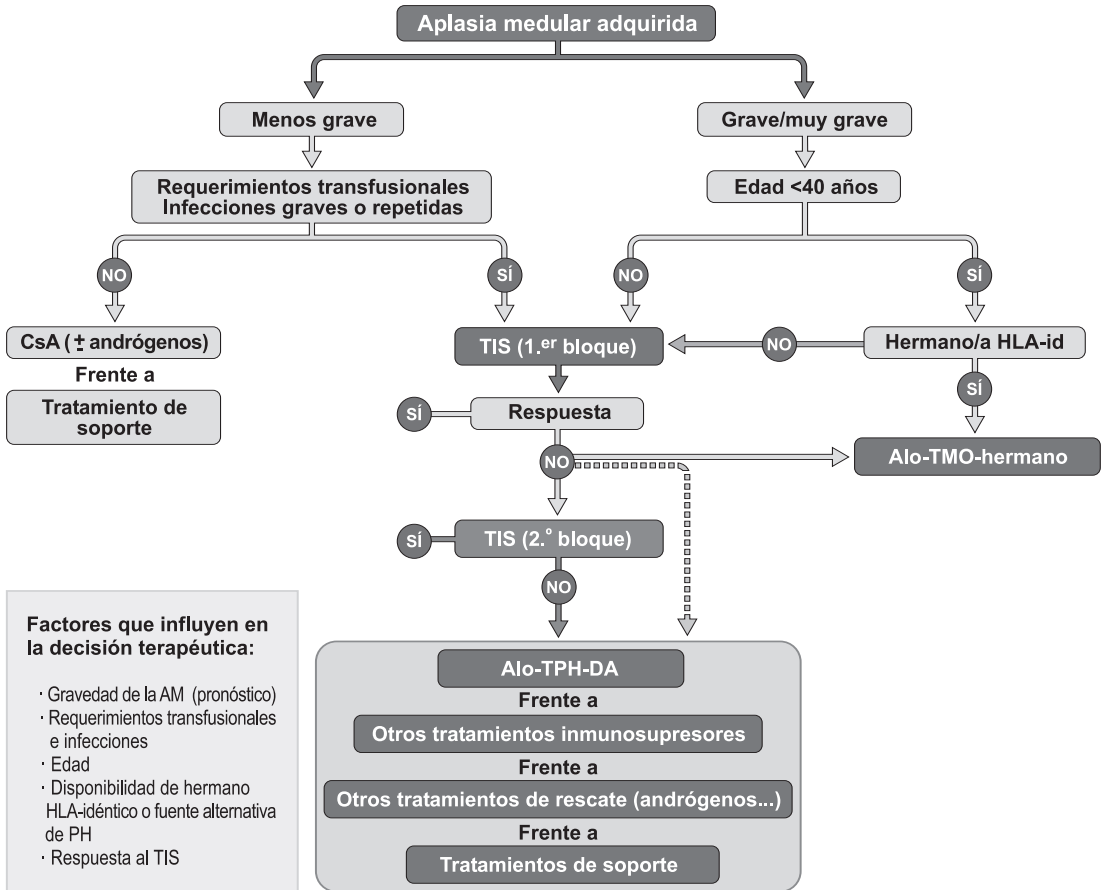
ANEMIA DE FANCONI

La AF es la forma de insuficiencia medular cuantitativa congénita más fre-

cuente. Se trata de una enfermedad genotípica y fenotípicamente heterogénea, incluida en los denominados “síndromes de inestabilidad cromosómica”. La AF se transmite de forma autosómica recesiva ligada al cromosoma X y se han identificado hasta 13 genes involucrados en su desarrollo.

Epidemiología

Su incidencia es de 1 o 2 casos por millón de habitantes al año. Sin embar-



Alo-TMO-hermano: trasplante de médula ósea de hermano histocompatible; **Alo-TPH-DA:** trasplante de progenitores hematopoyéticos de donante alternativo; **CsA:** ciclosporina A; **TIS:** tratamiento inmunodepresor.

Fig. 3. Aplasia medular adquirida (AM): algoritmo terapéutico.

go, la presencia de individuos heterocigotos puede alcanzar el 0,1-0,2%.

Patogenia

El principal mecanismo patogénético subyacente en el desarrollo de la AF es la alteración en los procesos de reparación del ácido desoxirribonuclei-

co (ADN) ocasionada por mutaciones en genes denominados "FANC".

Clínica y diagnóstico

La AF se caracteriza por la presencia de una o varias malformaciones congénitas de distintos órganos: cutáneas (hiperpigmentación, manchas café con

leche), esqueléticas (hipoplasia del dedo pulgar o del radio, micrognatia, espina bífida, anomalías vertebrales, retraso del crecimiento), gonadales (micropene, atrofia testicular, útero bicorne, hipoplasia vaginal o uterina, azoospermia), renales (riñón en herradura, agenesia o ectopia renal), neurológicas (microcefalia, hidrocefalia, retraso mental), oculares (microftalmía, hipertelorismo), digestivas, cardíacas, etc. Sin embargo, el fenotipo es extremadamente variable, y existen casos en los que no se objetiva ninguna de las referidas anomalías.

La insuficiencia medular asociada a la AF suele debutar entre los 2 y los 10 años de vida, aunque existen casos más tardíos, incluso en la edad adulta. Las citopenias son de intensidad variable y curso progresivo, y es frecuente que la trombocitopenia preceda a la afectación de las otras dos series. Entre los hallazgos de laboratorio, puede observarse macrocitosis y aumento de la HbF. El aspirado y la biopsia óseos muestran hipoplasia de intensidad variable.

Junto con las malformaciones y la insuficiencia medular, los pacientes

con AF, dada su inestabilidad genética, presentan una marcada susceptibilidad para desarrollar neoplasias, incluyendo leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos y neoplasias epiteliales.

El diagnóstico de confirmación de la AF se lleva a cabo por técnicas citogenéticas, en las que se observan roturas cromosómicas espontáneas o inducidas por diepoxibutano o mitomicina C (fig. 4).

Tratamiento

El tratamiento clásico para el fallo medular de los pacientes con AF son los andrógenos (oximetolona, decanoato de nandrolona), con los que se obtienen respuestas en el 50% de los casos, aunque suelen ser tardías y dependientes de una terapia continuada.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (médula ósea, progenitores de sangre periférica o sangre de cordón umbilical), de un donante sano emparentado o no emparentado, es la única alternativa potencialmente curativa. Los regímenes de acondicionamiento para los trasplantes de pacientes con AF deben



Fig. 4. Anomalías cromosómicas en anemia de Fanconi. Se aprecia gran variedad de roturas tras la exposición a diepoxibutano (flechas).

ser de intensidad reducida, ya que, por su dificultad intrínseca para reparar las lesiones del ADN, los esquemas intensivos son excesivamente tóxicos.

Otros tratamientos, como los esteroides, la ciclosporina A u otros inmunosupresores o los agentes antioxidantes (betacarotenos, vitaminas C y E, selenio) no han demostrado, por ahora, eficacia terapéutica. La combinación ATG-ciclosporina A tampoco ha resultado útil en el manejo de la AF. La administración de factores estimulantes (G-CSF, eritropoyetina) no se recomienda de forma rutinaria.

El tratamiento de soporte de la insuficiencia medular de la AF incluye, junto con la transfusión de hemoderivados, la administración de suplementos de ácido fólico y de hierro (siempre que no se evidencie sobrecarga previa).

La terapia génica se postula como una poderosa arma terapéutica frente a la AF en el futuro.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA

Se trata de una enfermedad poco frecuente que cursa con distrofia ungueal, hiperpigmentación cutánea y leucoplasia de mucosas. Los pacientes con disqueratosis congénita (DC) tienen una alta predisposición a desarrollar AM y neoplasias epiteliales. La DC es heterogénea desde el punto de vista clínico y genético, y en ella se encuentran formas recesivas ligadas al cromosoma X, autosómicas dominantes y autosómicas recesivas. En algunas de ellas se han identificado mutaciones de los genes *DKC1* (forma ligada al cromosoma X) y *TERC* (autosómica dominante), que codifican componentes del complejo de la telomerasa. Actualmente se considera que la patogenia de esta enfermedad está mediada por trastornos en la función de la telomerasa, que tiene como conse-

cuencia una muerte celular excesiva, particularmente en los tejidos con una alta tasa de renovación, como la piel y el tejido hematopoyético. El diagnóstico se realiza por el cuadro clínico y el estudio genético mutacional. Dado que la mayor causa de mortalidad en estos pacientes es la derivada de la insuficiencia medular, el tratamiento indicado es el trasplante de médula ósea alogénico, usando acondicionamientos de intensidad reducida (véase capítulo 24). Sin embargo, el trasplante no disminuye el alto riesgo de padecer neoplasias epiteliales ni problemas pulmonares. La terapia génica podría ser una opción de futuro.

INSUFICIENCIAS MEDULARES SELECTIVAS (tabla I)

Serie roja (eritroblastopenias)

La patología, en este grupo de raras enfermedades, se debe a un trastorno de la célula progenitora unipotencial de la serie roja. Por tanto, existe una disminución aislada de los precursores eritroides en la médula ósea, una intensa anemia con reticulocitos bajos y cifras normales de leucocitos y plaquetas. La forma adquirida se denomina "aplasia pura de la serie roja" (APSR). Existen dos formas de presentación: aguda y crónica. La APSR aguda puede deberse a virus (parvovirus B19, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, parotiditis, rubeola, etc.) o a fármacos (sulfonamidas, cotrimoxazol, azatioprina, interferón, eritropoyetina, etc.). La APSR crónica puede aparecer asociada a timomas, enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos u otras neoplasias. No obstante, al menos el 50% de las APSR son idiopá-

ticas. La mayoría de las formas agudas se recuperan espontáneamente. Los casos asociados a parvovirus B19 pueden responder al tratamiento con gammaglobulinas. En los casos crónicos es fundamental el tratamiento de la enfermedad subyacente (por ejemplo, extirpación del timoma). En muchos de estos pacientes el mecanismo patogénico de depresión de la eritropoyesis es inmunológico. Los fármacos inmunosupresores (corticoides, ciclosporina A, azatioprina), los anticuerpos monoclonales antilinfocitos B y T (rituximab y alemtuzumab), los andrógenos, las inmunoglobulinas y la esplenectomía se han empleado con grandes variables de éxito.

La forma congénita se denomina "anemia o síndrome de Backfan-Diamond" y suele diagnosticarse en la infancia. Gran parte de los casos presentan anomalías físicas asociadas (microcefalia, bajo peso, dedo pulgar con tres falanges...). Aparte del soporte transfusional, las principales opciones terapéuticas son los corticoides, los fármacos inmunosupresores y el trasplante hematopoyético alogénico.

Serie plaquetaria (amegacariocitosis)

Este epígrafe comprende las enfermedades que cursan con afectación aislada de las células progenitoras de las plaquetas. Se caracterizan por la existencia de trombocitopenia en sangre periférica con ausencia o disminución grave de los megacariocitos en la médula ósea, sin alteración de las demás series. La afectación selectiva adquirida de los progenitores megacariocíticos puede ser de causa idiopática, tóxico-farmacológica, víri-

ca o asociada a enfermedades neoplásicas o autoinmunes, como el lupus eritematoso. Junto con el tratamiento de la enfermedad subyacente, los corticoides y los fármacos inmunosupresores son las principales armas terapéuticas.

Las formas congénitas son la trombocitopenia con ausencia de radio (síndrome TAR) y la trombocitopenia amegacariocítica congénita. Ambas se deben a mutaciones en el gen receptor de la trombopoyetina. Se deben transfundir plaquetas según se requiera clínicamente, ya que ninguna de las dos entidades tiene tratamiento específico. Mientras el síndrome TAR tiene buen pronóstico y un alto índice de remisiones espontáneas, la trombocitopenia amegacariocítica congénita tiene un pronóstico fatal a corto plazo.

Serie blanca (neutropenias)

El déficit de producción de neutrófilos adquirido puede ser de origen tóxico-farmacológico (numerosos agentes involucrados) o secundario a una infección vírica. Además de la eliminación de la noxa responsable, si la hubiera, el tratamiento incluye el empleo temporal de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) y, eventualmente, de esteroides.

Entre las neutropenias congénitas se encuentran el síndrome de Kostmann (agranulocitosis congénita), la disgenesia reticular y el síndrome de Schwachman-Diamond. Todas ellas son entidades muy poco frecuentes (véase capítulo 10). En los casos más graves se ha empleado de forma experimental el trasplante alogénico de donante sano HLA compatible.

LEUCOCITOS. PATOLOGÍA DE LOS GRANULOCITOS. AGRANULOCITOSIS

***Por el Dr. J. L. Fuster,
Dr. J. Moraleda**

Introducción. Granulopoyesis. Función de los granulocitos. Trastornos cualitativos de los granulocitos. Trastornos cuantitativos de los granulocitos.

INTRODUCCIÓN

Los leucocitos son las células de la sangre encargadas de reconocer y eliminar cualquier agente extraño del organismo; son, por tanto, un componente fundamental en la lucha contra la infección y el desarrollo de la reacción inflamatoria. El examen al microscopio de una preparación de sangre periférica (frotis), adecuadamente teñida, nos permite diferenciar cinco tipos de leucocitos según sus características morfológicas: los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), los linfocitos y los monocitos (fig. 1).

La fagocitosis y muerte de microorganismos es la función principal de los granulocitos, mientras que los linfocitos son los responsables de la inmunidad celular y de la producción de anticuerpos. Los monocitos participan tanto en la fagocitosis como en la respuesta inmune.

Las cifras de leucocitos en los tejidos sanos se mantienen en unos límites bastante precisos (tabla I), gracias a los mecanismos de regulación que se exponen más adelante.

GRANULOPOYESIS

Los granulocitos se originan en la médula ósea a partir de un progenitor común a todas las células sanguíneas, en un proceso escalonado de diferenciación, proliferación y maduración (véase capítulo 1). Según el modelo derivado de los cultivos *in vitro*, la célula madre totipotente o linfomieloide (unidad formadora de colonias [UFC], linfoides y mieloides [LM]), bajo el influjo de los factores del microambiente medular, daría lugar a células progenitoras cada vez más comprometidas hacia la serie mieloide (UFC de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos [GEMM], UFC de granulocitos y macrófagos [GM], UFC de granulocitos [G]), de las que, finalmente, surgen los precursores granulocíticos morfológicamente reconocibles en la médula ósea.

Estos precursores continúan proliferando y diferenciándose en una secuencia madurativa en la que van adquiriendo las características necesarias (aparato metabólico, locomotor, propiedades de membrana), para ejercer su función como granulocito maduro, y que es la que sigue (fig. 2):

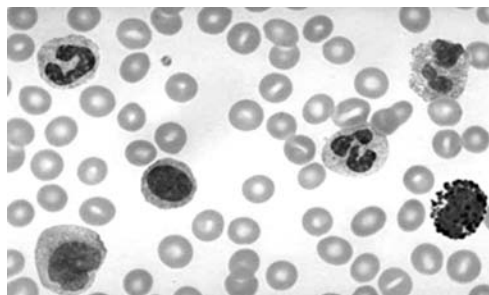


Fig. 1. Frotis de sangre periférica. Diferentes tipos de leucocitos. De izquierda a derecha y de arriba a abajo: granulocito neutrófilo cayado, eosinófilo, linfocito, granulocito neutrófilo segmentado, monocito y basófilo.

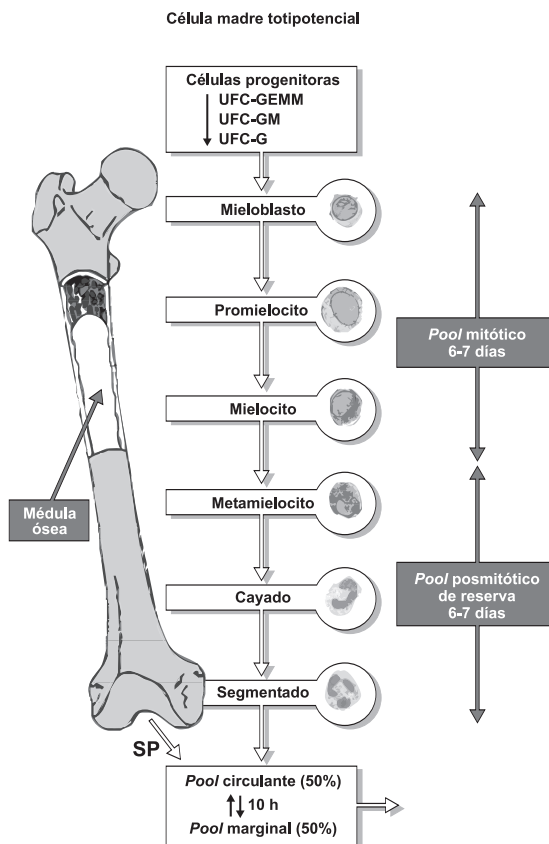
- **Mieloblasto.** Es la primera célula morfológicamente reconocible de la granulopoyesis. Su tamaño es de 10-15 μm , posee un núcleo redondo de gran tamaño, con cromatina laxa y dos a tres nucléolos bien visibles. El citoplasma es escaso, débilmente basófilo y desprovisto de granulación.
- **Promielocito.** Es el siguiente estadio en la secuencia madurativa. Sus características son similares a las del mieloblasto, aunque su tamaño es mayor, su citoplasma, más amplio, y contiene numerosos gránulos azurófilos peroxidasa positivos (gránulos primarios).
- **Mielocito.** Su núcleo, redondeado, posee una cromatina más condensada sin nucléolos visibles. El citoplasma ha perdido toda su basofilia y contiene numerosos gránulos. A partir de este estadio comienza la formación de granulación secundaria específica (neutrófila, eosinófila y basófila) y cesa la primaria.
- **Metamielocito.** El núcleo es indentado y excéntrico, de aspecto reniforme. Su citoplasma está lleno de granulaciones secundarias y las primarias, aunque existen, ya no son visibles. Esta célula ha perdido su capacidad mitótica.
- **Cayado o banda.** Algo más pequeño que su predecesor, el núcleo se

Tabla I. Valores normales de leucocitos

Adultos		4-11.000* = 4-11 x 10 ⁹ /l**
Recién nacidos		10-24.000 = 10-24 x 10 ⁹ /l
Niños de 1 año		6-18.000 = 6-18 x 10 ⁹ /l
Niños de 4-7 años		5-15.000 = 5-15 x 10 ⁹ /l
Niños de 8-12 años		4,5-13.500 = 4,5-13,5 x 10 ⁹ /l
Recuento diferencial en adultos:		
Neutrófilos	40-75%	2-7.500 = 2-7,5 x 10 ⁹ /l
Linfocitos	20-50%	1,5-4.000 = 1,5-4 x 10 ⁹ /l
Monocitos	2-10%	200-800 = 0,2-0,8 x 10 ⁹ /l
Eosinófilos	1-6%	40-400 = 0,04-0,4 x 10 ⁹ /l
Basófilos	<1%	10-000 = 0,01-0,1 x 10 ⁹ /l
*Valores absolutos por μl o mm^3 .		
**Equivalencia por litro.		

Fig. 2. Estadios madurativos y cinética de los granulocitos.

UFC-G: unidad formadora de colonias de granulocitos; UFC-GEMM: unidad formadora de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos; UFC-GM: unidad formadora de colonias de granulocitos y macrófagos.



ha estrechado en forma de banda o herradura.

- **Granulocito segmentado.** Se origina por segmentación nuclear a partir del cayado; son los elementos más maduros de la granulopoyesis. Los granulocitos segmentados neutrófilos son células redondeadas de 12-14 μm , cuyo núcleo presenta de dos a cinco lóbulos unidos por finos puentes cromatínicos. El citoplasma contiene numerosos gránulos neutrófilos, que se tiñen de color marrón con las coloraciones panópticas.

- **Granulocito segmentado y eosinófilo.** Su tamaño es ligeramente mayor que el del neutrófilo (16 μm); el núcleo suele ser bilobulado, y el citoplasma posee unos gránulos grandes de forma redondeada muy típicos, que se tiñen de color anaranjado con tinción panóptica (May-Grümwald-Giemsa).
- **Granulocito segmentado basófilo.** Es una célula similar al eosinófilo, con la característica distintiva de que los gránulos son intensamente basófilos y se disponen encima del núcleo, lo que dificulta su visualización.

En cultivos celulares se identifican unos progenitores comprometidos específicamente para la granulopoyesis eosinófila y basófila (UFC-Eo y UFC-Bas, respectivamente); ambos derivados del progenitor pluripotencial mielóide (UFC-GEMM). Su maduración es similar a la del neutrófilo, excepto en la adquisición de los gránulos específicos, que resulta evidente a partir del mielocito.

Cinética y distribución

La producción diaria de granulocitos neutrófilos se estima en torno a 1×10^{11} células. Desde el punto de vista de la cinética celular, se pueden establecer dos compartimentos o *pool* medulares de los elementos granulocíticos:

- *Pool mitótico o proliferativo.* Incluye a los precursores con capacidad de división: mieloblasto, promielocito y mielocito.
- *Pool posmitótico o madurativo.* Las células de este compartimento (metamielocito, cayado y segmentado) continúan madurando, pero ya no se dividen. Doblan en número al compartimento anterior y proporcionan una reserva de granulocitos que pueden ser liberados rápidamente en circunstancias diversas. Un ejemplo son las leucocitosis con desviación a la izquierda de las infecciones e inflamaciones agudas.

El periodo de tiempo que transcurre desde la identificación del mieloblasto hasta la formación del granulocito maduro se estima en 12-14 días. La mitad de este tiempo transcurre en el *pool* posmitótico, pero puede acortarse si existe un aumento de la demanda de granulocitos.

Tras su liberación de la médula ósea, los granulocitos pasan al torrente sanguíneo, donde aproximadamente la mitad de ellos circulan libremente (*pool* circulante), mientras que la otra mitad se adhiere a la pared de los capilares y vénulas (*pool* marginal), de forma que existe un equilibrio dinámico entre ellos modulado por la homeostasis fisiológica. La estancia intravascular de los granulocitos es del orden de 6 h; posteriormente se distribuyen en los tejidos, donde, tras una vida corta (1-2 días), son destruidos durante su acción defensiva, como resultado de su envejecimiento, o eliminados por la mucosa del tubo digestivo.

Regulación de la granulopoyesis

Los mecanismos por los cuales se regula la granulopoyesis no son del todo conocidos, aunque parece fundamental la interrelación de una serie de factores estimuladores e inhibidores, proporcionados por las células del microambiente medular (véase capítulo 1).

Entre los factores estimuladores de la granulopoyesis cabe destacar cuatro: el factor de crecimiento de célula *stem* (*c-kit ligand*, *steel factor*), la interleucina (IL) 3, el factor de crecimiento granulomonocítico (GM-CSF) y el factor de crecimiento granulocítico (G-CSF). El factor de crecimiento de célula *stem* es una glicoproteína producida por las células del estroma medular que junto a la IL-3 y al GM-CSF estimula la proliferación de las células progenitoras hematopoyéticas más primitivas. También interviene en el desarrollo de otros tejidos. El nivel de estimulación de la IL-3 se sitúa en las células progenitoras pluripotentes, aunque también tiene efecto sobre los progenitores más comprometidos. La IL-3 es producida por los linfocitos T, los fibroblastos, las células endoteliales, los mas-

tocitos y las células *natural killer*. El GM-CSF estimula la producción de neutrófilos, monocitos y eosinófilos, y el G-CSF, sólo la de granulocitos neutrófilos. El GM-CSF es secretado por los linfocitos T activados, pero también, como el G-CSF, por fagocitos mononucleares, células endoteliales y fibroblastos, cuando estas células están activadas por determinadas citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1 o por endotoxinas bacterianas. Además de aumentar la capacidad proliferativa de los progenitores mieloides, el GM-CSF y el G-CSF acortan el tiempo de producción de los neutrófilos y su maduración en la médula, acelerando así su liberación a la sangre periférica. También incrementan la producción de proteínas granulares, y estimulan la liberación de proteasas y otros contenidos celulares, con lo que mejora el funcionalismo global de los neutrófilos.

Conviene resaltar que existe una compleja red de elementos celulares y factores solubles, que interrelacionan la granulopoyesis y el proceso inflamatorio, y modulan la respuesta de la primera en función de estímulos diversos, como la disminución de la cifra de granulocitos, la presencia de endotoxinas bacterianas, de complejos antígeno-anticuerpo, etc.

Los factores inhibidores de la granulopoyesis se conocen menos; entre ellos se encuentran la proteína inflamatoria del macrófago (MIP-1 α), el factor transformador del crecimiento beta (TGF- β), el TNF alfa (TNF- α), el pentapéptido P Glu-Glu-Asp-Cys-Lys y otras moléculas como los interferones, las prostaglandinas y el factor plaquetario 4.

La síntesis por medio de técnicas de biología molecular de factores de crecimiento recombinante ha permitido su uso a gran escala y ha sido uno de los

mayores avances en la práctica clínica de la Hematología y la Oncología. La utilización del factor estimulante de colonias granulocíticas (rh-GCSF) ha tenido un gran impacto en diferentes enfermedades que afectan al número o a la función de los neutrófilos. Por otro lado, se ha demostrado que el rh-GCSF estimula la movilización y la liberación de células progenitoras de la médula ósea CD34+ hacia la sangre periférica, lo que ha permitido su recolección mediante técnicas de leucoaféresis por vía periférica, sin necesidad de la extracción medular. Ello ha supuesto un cambio radical en la práctica del trasplante de progenitores hematopoyéticos (véase capítulo 24).

FUNCIÓN DE LOS GRANULOCITOS

Los granulocitos neutrófilos son las células más importantes en la defensa natural del huésped contra los microorganismos (especialmente bacterias y hongos), lo que explica el elevado riesgo de infección en los sujetos con neutropenia o disfunción de los neutrófilos. Gran parte de esta función está mediada por los gránulos existentes en el citoplasma, que son de dos tipos:

- *Gránulos azurófilos primarios*. Son lisosomas que contienen mieloperoxidasas y poderosas enzimas hidrolíticas necesarias para la destrucción de gérmenes (hidrolasas ácidas, proteasas neutras, proteínas catiónicas como lisozima, defensinas, etc.).
- *Gránulos secundarios o específicos*. Contienen lisozima, lactoferrina, transcobalamina I y otros materiales que intervienen en la activación de la fagocitosis. Son peroxidasa negativos.

Para facilitar su comprensión, la función normal de los granulocitos neutrófilos puede dividirse en cuatro fases: adhesión, quimiotaxis, fagocitosis y bacteriólisis.

Adhesión

La emigración de los neutrófilos desde la sangre a los tejidos es un proceso activo en el que interviene un complejo dispositivo de moléculas de adhesión situadas en la membrana de los leucocitos, que se activan secuencialmente y que tienen sus receptores específicos situados en el endotelio vascular. Ello les permite rodar sobre la superficie endotelial y adherirse con progresiva firmeza a la misma mediante el concurso de selectinas, integrinas y otras moléculas y sus receptores para, finalmente, atravesar la barrera endotelial.

Quimiotaxis

Es el mecanismo por el cual los neutrófilos emigran desde la sangre periférica en la dirección precisa del foco de infección o inflamación, donde se acumulan tras pasar entre las células endoteliales de la microcirculación. múlti-

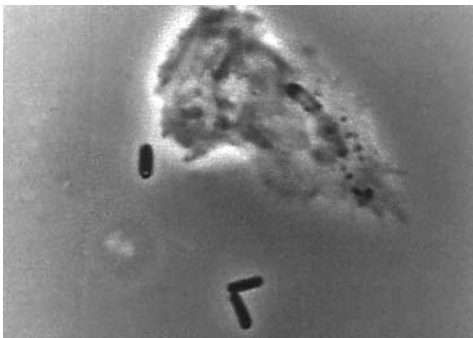


Fig. 3. Obsérvese un granulocito fagocitando bacterias.

ples sustancias o quimiocinas actúan como factores quimiotácticos: productos liberados por los microorganismos, las células dañadas, fracciones del complemento, IL-8, etc., formando un gradiente químico, que dirige el movimiento o diapédesis de los neutrófilos a los tejidos.

Fagocitosis

En esta fase se produce el reconocimiento e ingestión de la bacteria o material extraño. El reconocimiento se favorece en gran medida cuando el microorganismo se encuentra recubierto (opsonizado) por moléculas de IgG y complemento (C3b), ya que el neutrófilo posee receptores específicos de membrana para las mismas. Acto seguido, la membrana se invagina y simultáneamente emite pseudópodos, y engloba a la partícula en una vacuola fagocítica o fagosoma (fig. 3).

Bacteriólisis

La formación de la vacuola fagocítica atrae a los gránulos primarios y secundarios, que se unen a la misma y liberan en ella su contenido (degranulación). La muerte microbiana depende, por una parte, de la acción lítica de las diferentes enzimas granulares (proteínas catiónicas, defensinas, lisozimas), pero el mecanismo más importante lo constituye la generación de metabolitos del oxígeno, de gran poder microbicida. Como se ve en la figura 4, el oxígeno es reducido por el nicotinamida adenina dinucleótico fosfato (NADPH), y se forman radicales superóxido (O_2^-), que dan lugar al peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual actúa de sustrato para la mieloperoxidasa, que oxida las halidas en ácido hipocloroso y cloraminas, siendo

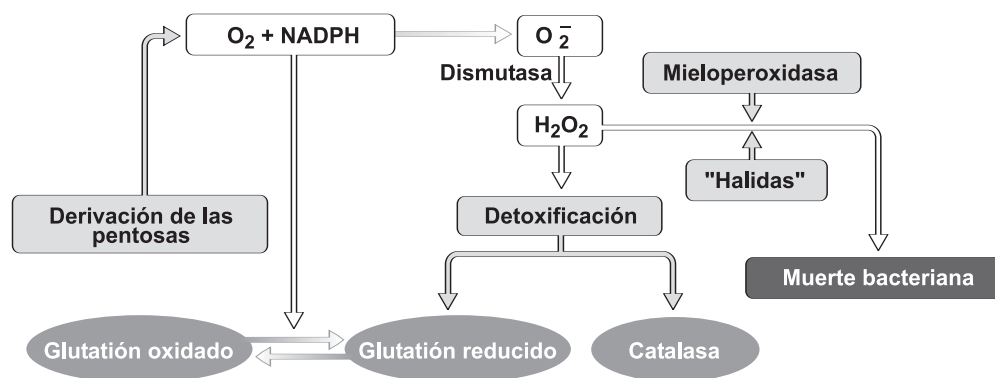


Fig. 4. Mecanismo bactericida oxidativo y su detoxificación.

estos últimos unos potentes microbicidas. Un mecanismo de detoxificación impide que el exceso de H_2O_2 generado destruya al granulocito y dañe los tejidos adyacentes.

TRASTORNOS CUALITATIVOS DE LOS GRANULOCITOS

Las alteraciones funcionales de los granulocitos deben sospecharse en los pacientes con una cifra adecuada de neutrófilos e Ig normales, que desarrollen infecciones bacterianas o fúngicas de repetición (fig. 5).

Numerosas enfermedades tanto congénitas como adquiridas cursan con disfunción de los granulocitos (tabla II). El diagnóstico de los trastornos de los granulocitos se sospecha por la clínica: son frecuentes las úlceras aftosas de las mucosas (úlceras sin pus, grisáceas), la gingivitis y la infección periodontal. Los pacientes con defectos congénitos suelen padecer infecciones desde los primeros días de vida en la piel, en los oídos, en las vías respiratorias altas, en los ganglios linfáticos y en los huesos,

siendo más raras las infecciones generalizadas o las del sistema nervioso. Con todo, la incidencia y la gravedad de las infecciones varían según el defecto (tabla III). La edad del paciente al comienzo de la enfermedad, la historia familiar, los hallazgos del examen físico y el tipo de microorganismo que causa las infecciones son datos que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial. En muchas de ellas las características clínico-biológicas asociadas evocan el diagnóstico: albinismo oculocutáneo, nistagmo, neuropatía periférica y granulaciones lisosómicas gigantes en el síndrome de Chédiak-Higashi; formación de múltiples granulomas y abscesos por gérmenes catalasa positivos en la enfermedad granulomatosa crónica, etc. (tabla III; fig. 6). Por otra parte, existen anomalías morfológicas de los neutrófilos, que no se asocian a infecciones recurrentes, como la hiposegmentación nuclear o anomalía de Pelger-Huet, la anomalía de Adler-Reilly o la de May-Hegglin.

La valoración diagnóstica del trastorno funcional específico se realiza con las siguientes exploraciones biológicas:

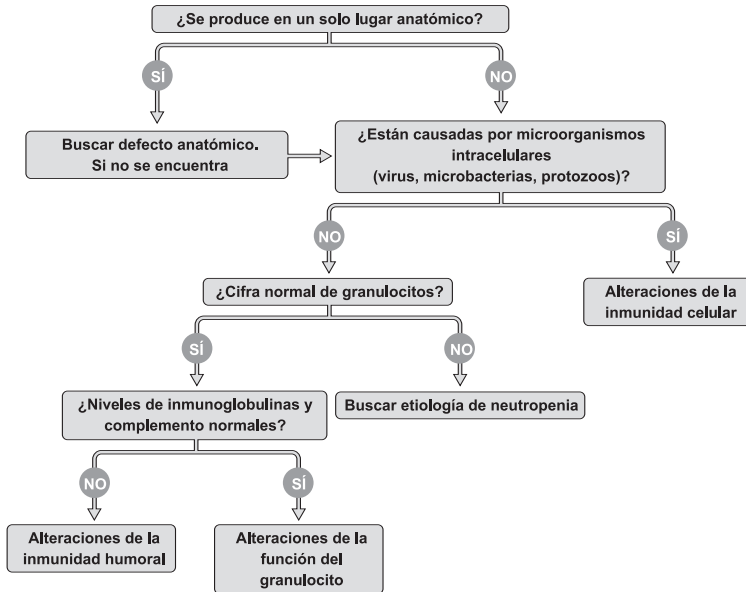


Fig. 5. Evaluación del paciente con infecciones de repetición.

Tabla II. Patología de la función granulocítica

Defectos en la quimiotaxis

- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Síndrome del leucocito perezoso
- Defectos genéticos del complemento (C5)
- Hiperinmunoglobulinemia E (síndrome de Job)
- Diabetes, uremia, alcoholismo, déficit de cinc
- Tratamiento con esteroides, salicilatos, colchicina y antiinflamatorios
- Neoplasias

Defectos en la fagocitosis

- Hipogammaglobulinemias congénitas o adquiridas
- Anomalías del complemento (C3)
- Déficit de tuftsin
- Anemia de células falciformes, hepatopatías
- Anomalías de la actina

Defectos en la muerte intracelular

- Enfermedad granulomatosa crónica
- Déficit de mieloperoxidasa
- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH)
- Histiocitosis lipocroma

Tabla III. Alteraciones hereditarias de la función granulocítica

Enfermedad	Clínica	Función anormal	Diagnóstico
Enfermedad granulomatosa crónica	Infecciones recurrentes por <i>S. aureus</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Salmonella</i> Formación de granulomas Abscesos en piel, ganglios, pulmón, hueso, hígado 60% ligadas al cromosoma X, 30% autosómica recesiva	Alteración del metabolismo oxidativo (déficit de producción de H ₂ O ₂)	Prueba del nitroazul de tetrazolio (NBT)
Déficit de mieloperoxidasa (la más frecuente)	Infecciones por hongos en los pacientes que, además, tienen otras alteraciones (diabetes) Autosómica recesiva	Ausencia de mieloperoxidasa	Tinción de la peroxidasa Test candidida
Síndrome de Chédiak-Higashi	Infecciones de repetición por <i>S. aureus</i> Albinismo oculocutáneo parcial, nistagmo, neuropatía periférica progresiva, periodontitis Autosómica recesiva	Alteración de la quimiotaxis, degranulación y actividad microbicida	Granulaciones atípicas Gránulos lisosómicos gigantes
Déficit de granulaciones específicas	Infecciones de la piel, oídos, vías respiratorias altas Cicatrización retrasada	Alteración de la quimiotaxis y muerte intracelular	Ausencia de granulaciones secundarias
Síndrome de Job	Abscesos cutáneos fríos Facies tosca Infecciones recidivantes por grampositivos Candidiasis mucocutánea	Defectos variables en la quimiotaxis	Hiperinmuno-globulinemia E Eosinofilia
Déficit de proteínas de adherencia leucocitaria	Gingivitis Enfermedad periodontal Infecciones repetidas de piel y mucosas Autosómica recesiva	Déficit de C ₃ , LFA1 (CD11a, b, c/CD18) Trastornos de la adherencia, quimiotaxis y fagocitosis	Estudio de las fracciones de complemento y proteínas de adhesión por citometría

- Morfología de los granulocitos de sangre periférica y médula ósea (microscopía convencional

y ultraestructura con microscopio electrónico).

- Citoquímica: peroxidasa, Sudan



Fig. 6. Múltiples abscesos en paciente con enfermedad granulomatosa crónica.

negro, fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina granulocítica, esterases.

- Estudios de quimiotactismo: *in vivo* (cámara de Boyden), *in vitro* (cámara de Rebuck).
- Estudio del poder bactericida. Destrucción *in vitro* de *Staphylococcus aureus* y otras bacterias, exploración del metabolismo oxidativo, prueba de nitroazul del tetrazolio (NBT), derivación de las pentosas, etc.
- Cultivos de colonias granulocíticas en medios sólidos o semisólidos.
- Estudios cinéticos con isótopos radiactivos y G-CSF.

El objetivo terapéutico primordial es la prevención y el tratamiento precoz de la infección. La decisión de indicar antibióticos profilácticos debe basarse en la frecuencia y en la gravedad de las infecciones previas. De

igual modo, los gérmenes responsables de la mayoría de éstas deben servir de guía para la elección del antibiótico. Si la infección es muy grave y no se controla con tratamiento antibiótico, cabe plantearse la transfusión de granulocitos. Los abscesos deben drenarse. En algunos casos de enfermedad congénita, se ha utilizado con éxito el trasplante de médula ósea alogénico. En la enfermedad granulomatosa crónica se ha mostrado efectivo el interferón alfa. Dado que la mayoría de estas entidades son consecuencia de mutaciones genéticas, la terapia génica se plantea como una esperanzadora opción de futuro.

TRASTORNOS CUANTITATIVOS DE LOS GRANULOCITOS

Neutropenia

La neutropenia se define como una cifra absoluta de neutrófilos inferior a 1.500/ μ l en sangre periférica en adultos. En niños menores de 12 meses se considera como límite inferior de la normalidad la cifra de 1.000/ μ l. La consecuencia fisiopatológica de la neutropenia es el aumento del riesgo de infecciones.

Las neutropenias se clasifican según su intensidad en:

- Neutropenia leve: 1.000-1.500 neutrófilos / μ l.
- Neutropenia moderada: 500-1.000 neutrófilos / μ l.
- Neutropenia grave: < 500 neutrófilos / μ l.

El riesgo de infección puede no manifestarse hasta que la cifra sea inferior a 1.000 neutrófilos/ μ l y es

especialmente grave por debajo de 500 neutrófilos/ μ l.

Las neutropenias pueden ser de origen central, periférico o mixto, y las primeras, a su vez, congénitas y adquiridas (tabla IV). En la tabla V se resumen las

características clínicas de las formas congénitas más relevantes. En la edad pediátrica la causa más frecuente de neutropenia es la infección, mientras que en el adulto, además de ésta, lo es el consumo de fármacos.

Tabla IV. Clasificación etiopatogénica de la neutropenia

Alteraciones en la producción y maduración

- Defectos congénitos:
 - Neutropenia congénita grave (síndrome de Kostman)
 - Neutropenia cíclica
 - Disgenesia reticular
 - Mielocatexis
 - Síndrome de Schwachman-Diamond
 - Disqueratosis congénita
 - Síndrome de Chédiak-Higashi
 - Neutropenia familiar benigna
 - Anemia de Fanconi
 - Otros síndromes de fallo medular congénito
 - Neutropenia con disgamaglobulinemia
- Defectos adquiridos:
 - Aplasia medular, dismielopoyesis, neoplasias que invaden la médula ósea
 - Déficit de ácido fólico y vitamina B12
 - Agranulocitosis
 - Depresión inmune por linfocitos T
 - Infección

Distribución anómala

- Hiperesplenismo

Destrucción exagerada

- Autoanticuerpos: fármacos, colagenosis, lupus eritematoso diseminado
- Aloanticuerpos: neutropenia aloinmune neonatal

Mecanismo combinado y complejo

- Infecciones (agudas y crónicas por bacterias, virus, parásitos y rickettsias)
- Fármacos
- Activación del complemento: hemodiálisis, sepsis
- Neutropenia crónica idiopática
- Síndrome de Felty

Tabla V. Características clínicas de las neutropenias congénitas

Enfermedad	Características
Neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann)	Autosómica dominante. Mutaciones de los genes <i>ELA2</i> y <i>GF11</i> Infecciones graves de diversa localización, en el primer mes de vida Neutropenia grave con eosinofilia y monocitosis MO con parada madurativa en mielocito. Riesgo de transformación a síndrome mielodisplásico y leucemia aguda Tratamiento: G-CSF. Trasplante alogénico de MO
Disgenesia reticular	Ausencia de precursores mieloides en la MO y aplasia del timo Leucopenia. Infecciones bacterianas y víricas. Trasplante alogénico
Síndrome de Shwachman-Diamond	Autosómica recesiva. Neutropenia + insuficiencia pancreática exocrina + displasia metafisaria. A veces pancitopenia Baja estatura. Transformación a leucemia. Tratamiento de la esteatorrea, antibióticos. Trasplante alogénico
Neutropenia cíclica	Autosómico dominante o esporádica. Mutaciones del gen <i>ELA2</i> que ocasiona un incremento de la apoptosis. Episodios recurrentes de neutropenia grave de 3-5 días cada 21 días (rangos 14-40 días), que cursan con fiebre, infecciones bucofaríngeas y de la piel. MO con hipoplasia granulocítica en los episodios. Se trata con antibióticos profilácticos y G-CSF
Neutropenia idiopática crónica	Incluye un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con neutropenia selectiva moderada tanto en niños como en adultos, algunas son hereditarias. Suelen ser de evolución benigna. La MO puede ser normal o con hipoplasia selectiva de los precursores granulocíticos. No hay esplenomegalia. El curso es benigno. Si hay infecciones recurrentes, se usa G-CSF

G-CSF: factor de crecimiento granulocítico; MO: médula ósea.

Agranulocitosis

El término "agranulocitosis" suele reservarse para una entidad clínica descrita por Schultz caracterizada por la aparición brusca, tras la administración de algunos fármacos, de una neutropenia extrema con grave afectación del estado general, mialgias, fiebre y presencia de lesiones ulceronecroticas orofaríngeas (fig. 7).

Los fármacos más frecuentemente implicados en el desarrollo de las neutropenias o agranulocitosis se muestran en la tabla VI. En la mayoría de los casos, los fármacos, por un mecanismo inmunológico, inducen la formación de anticuerpos que reaccionan contra los granulocitos, sus precursores medulares o ambos. En otros, el medicamento produce una alteración dependiente de dosis de la diferencia-

Fig. 7. Úlcera en la cavidad oral. Agranulocitosis.



ción de los progenitores granulocíticos o bien de las tres series, pero se manifiesta inicialmente por granulopenia, ya que la estancia intravascular del granulocito es menor que la del hematíe y la de la plaqueta. El desarrollo de agranulocitosis es impredecible, por lo que es considerada una reacción individual o idiosincrásica frente a los fármacos; no obstante, los sujetos con antecedentes inmunoalérgicos parecen tener una mayor susceptibilidad. Obviamente, aquí no se consideran los agentes antineoplásicos utilizados en quimioterapia, cuyo mecanismo de acción es citotóxico directo.

Diagnóstico

- **Cuadro clínico.** Caracterizado por la instauración aguda de un cuadro tóxico-infeccioso grave: mal estado general, postración, fiebre alta con escalofríos e intenso dolor de garganta producido por úlceras necróticas en la faringe y en las amígdalas (angina agranulocítica); a veces existen úlceras en la región genital o anal y un exantema generalizado.

- **Anamnesis.** El dato fundamental es la ingesta previa de fármacos, especialmente los indicados en la tabla VI.
- **Hemograma.** Las cifras de hemoglobina y plaquetas son normales; la de leucocitos, variable con tendencia a la leucopenia; pero, sobre todo, destaca una disminución importante, o incluso ausencia total, de neutrófilos. La neutropenia selectiva es un rasgo típico, que ayuda al diagnóstico diferencial con otras causas de neutropenia, particularmente las asociadas a infecciones víricas y las septicemias bacterianas.
- **Medulograma.** Es característica la ausencia parcial o total de precursores granulocíticos, mientras que los eritroides y los megacariocitos son normales. Es una prueba clave para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades. Cuando el aspirado medular se realiza en periodo de regeneración, no es raro encontrar un gran número de promielocitos y algún mieloblasto, lo que puede llevar al diagnóstico erróneo de leucemia aguda mielooblástica.

Tabla VI. Fármacos asociados con neutropenia o agranulocitosis

- **Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos:** pirazonas, fenacetina, aminopirina, antipirina, colchicina, indometazina, ibuprofeno, sales de oro
- **Antibióticos:** sulfamidas, penicilinas y derivados, antipalúdicos, cloramfenicol
- **Anticonvulsivantes:** fenitoína, carbamazepina, ácido valproico
- **Psicofármacos:** amitriptilina, imipramina, doxepina, desipramina, fenotiazinas
- **Antitiroideos:** propiltiouracilo, tiouracilo, carbimazol, metimazol
- **Hipoglucemiantes:** biguanidas, carbutamida, clorpropamida, tolbutamida
- **Agentes cardiovasculares:** captopril, hidralazina, quinidina, procainimida
- **Diuréticos:** acetazolamida, hidroclorotiazida, clortalidona, ácido etacrínico

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico varía en función de la gravedad de la infección asociada y de su respuesta al tratamiento. Por otra parte, ambas vienen determinadas por la intensidad y la duración de la neutropenia. El desarrollo de septicemias es muy frecuente y, en ocasiones, dan lugar a un shock séptico, que tiene un índice de mortalidad cercano al 20%. En la mayoría de los casos el cuadro se resuelve en 1 a 3 semanas. La aparición de promielocitos en la médula ósea y de monocitosis en la sangre periférica son indicativos de recuperación precoz.

El tratamiento tiene dos bases fundamentales: el reconocimiento y la retirada del agente causal, y la instauración inmediata de tratamiento antibiótico eficaz. La velocidad de regeneración medular varía según la naturaleza del fármaco, pero en general los granulocitos reaparecen en la sangre periférica en 1 a 2 semanas; a veces existe una monocitosis previa, que, junto con la desaparición de la fiebre, es un índice de buen pronóstico. En este periodo de alto riesgo es urgente adoptar una serie de medidas de soporte intensivo contra

la infección, como la terapia intravenosa con antibiótico de amplio espectro, el aislamiento del paciente, una higiene escrupulosa, dieta, etc., que requieren un equipo especializado (véase capítulo 23). Está indicado el tratamiento con G-CSF en dosis de 5 µg/kg/día por vía subcutánea hasta la recuperación de la cifra de neutrófilos. La transfusión de granulocitos, aunque es difícil y tiene un alto coste, puede ser otra medida eficaz en casos excepcionales.

Si se administra de nuevo el fármaco, el cuadro clínico reaparecerá, por lo que debe prohibirse su utilización y la de otros compuestos relacionados.

Neutrofilia

La leucocitosis, debida a un aumento del número absoluto de neutrófilos por encima de 7.500/µl, puede producirse en una gran variedad de procesos (tabla VII). Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la neutrofilia son varios, y a veces operan conjuntamente:

- *Aumento de la producción medular.* Ocurre en la mayoría de los casos; ya sea como respuesta

Tabla VII. Causas de leucocitosis con neutrofilia

- Infecciones (especialmente las bacterianas y fúngicas)
- Inflamación, necrosis e hipoxia tisular (colagenosis, vasculitis, infarto, traumas, quemaduras)
- Hemorragias agudas, hemólisis, tratamiento de la anemia megaloblástica
- Trastornos metabólicos (uremia, acidosis)
- Neoplasias (síndromes mieloproliferativos, linfoma, carcinomas)
- Fármacos (esteroides, adrenalina, litio, factores de crecimiento hematopoyético)
- Situaciones de estrés, hiperactividad (calor, frío, ejercicio, dolor, cirugía)
- Esplenectomía

fisiológica adecuada (procesos infecciosos e inflamatorios crónicos) o proliferación neoplásica (síndromes mieloproliferativos).

- *Liberación rápida del pool de reserva medular a la sangre periférica.* Es propia de los procesos agudos, la liberación de endotoxinas y el tratamiento esteroideo.
- *Distribución anómala del pool vascular.* La neutrofilia inducida por el ejercicio, de igual modo que la infusión intravenosa de adrenalina, es consecuencia del incremento del *pool* circulante a costa del marginal. Esta anomalía también es operativa en los procesos agudos (hipoxia, inflamación, infección, etc.).
- *Trastornos en la salida a los tejidos.* Los esteroides dificultan el paso de los neutrófilos circulantes a los tejidos y reducen la marginación.

La neutrofilia secundaria a procesos infecciosos o inflamatorios agudos suele acompañarse de un aumento de la cifra de cayados y de la aparición ocasional de formas más inmaduras

(metamielocitos, mielocitos) en el hemograma, que se define como "desviación a la izquierda". Más raramente, y en relación con leucocitosis extremas de hasta 50.000 neutrófilos/ μ l o superiores, pueden también detectarse mieloblastos en la sangre periférica; esta reacción leucemoide puede simular algunas formas de leucemia, con las que hay que establecer el diagnóstico diferencial (tabla VIII). Otros cambios secundarios a la infección son la presencia en el citoplasma de los neutrófilos de granulaciones tóxicas, vacuolización y cuerpos de Döhle.

El tratamiento con GM-CSF y G-CSF determina también neutrofilia, estimula la producción medular, moviliza el *pool* de reserva a la sangre periférica, alarga la vida de los granulocitos maduros, y mejora su función fagocítica y microbicida.

Monocitosis

Se entiende como tal el aumento absoluto de los monocitos en sangre periférica por encima de 800/ μ l. Las causas más importantes de monocitosis se expresan en la tabla IX.

Tabla VIII. Diagnóstico diferencial de reacción leucemoide y leucemia

	Reacción leucemoide	Leucemia
Clínica	Suele ser evidente el proceso infeccioso, inflamatorio, etc.	Esplenomegalia, adenopatías y diatesis hemorrágica más frecuente
Leucocitos	Habitualmente <50.000/ μ l	Puede ser >100.000/ μ l
Proporción de células inmaduras	Escasa. Habitualmente mielocitos <15% y blastos <5%	Elevada. Blastos >20%
Anemia	Moderada o ausente	Intensa y progresiva
Eritroblastos circulantes	No (excepto en neonatos)	Frecuentes en síndromes mieloproliferativos
Plaquetas	Normales o elevadas	Disminuidas, excepto en síndromes mieloproliferativos
Médula	Hiperplasia granulocítica	Infiltración leucémica
Cariotipo	Normal	Con frecuencia, anormal

Linfocitosis

Se produce cuando la cifra absoluta

de linfocitos en la sangre periférica supera los 4.000–5.000/ μ l. Su etiología se resumen en la tabla X.

Tabla IX. Causas de monocitosis

Infecciones	Tuberculosis, brucelosis, endocarditis bacteriana, malaria, kala-azar sífilis, algunas infecciones por rickettsias
Tumores	Linfoma de Hodgkin. Neoplasias sólidas Leucemia aguda mieloblástica (M4-M5) Leucemia mielomonocítica crónica
Enfermedades inflamatorias	Artritis reumatoide, sarcoidosis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso
Neutropenia crónica	

Eosinofilia

Es el aumento del número de eosinófilos en la sangre periférica por encima de 400/ μ l, cuya etiología puede verse en la tabla XI.

El mecanismo más importante de la producción de eosinofilia es la liberación de IL-5 por parte de los linfocitos T estimulados, los mastocitos y algunas células neoplásicas. La liberación del contenido de los gránulos de los eosinófilos (proteína básica mayor, peroxidasa eosinofílica) es parte fundamental de la defensa contra los parásitos y determina el daño tisular en las reacciones de hipersensibilidad.

tos T estimulados, los mastocitos y algunas células neoplásicas. La liberación del contenido de los gránulos de los eosinófilos (proteína básica mayor, peroxidasa eosinofílica) es parte fundamental de la defensa contra los parásitos y determina el daño tisular en las reacciones de hipersensibilidad.

Tabla X. Causas de linfocitosis

Infecciones agudas (víricas)

Sarampión, rubeola, paperas, gripe, mononucleosis infecciosa, linfocitosis infecciosa aguda

Infecciones crónicas

Tuberculosis, brucelosis, hepatitis, sífilis, toxoplasmosis

Tumores

Leucemia linfática crónica y otros síndromes linfoproliferativos

Miscelánea

Tireotoxicosis, enfermedad del suero, enfermedad de Addison

Tabla XI. Causas de eosinofilia

Trastornos alérgicos

Asma, fiebre del heno, urticaria, reacciones alérgicas a fármacos, aspergilosis broncopulmonar alérgica

Dermatitis

Pénfigo, penfigoide, dermatitis atópica

Parasitosis y otras infecciones

Infecciones por metazoos, *Pneumocystis girovecci*, toxoplasmosis, amebiasis, malaria, escabiosis, coccidioidomicosis

Tumores

Tumores cerebrales, linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano, síndromes mieloproliferativos

Enfermedades hereditarias

Eosinofilia hereditaria

Síndrome hipereosinofílico

El déficit de eosinófilos o eosinopenia tiene como causas más frecuentes la inflamación aguda, las infecciones bacterianas (brucelosis, tifoidea) y víricas, las situaciones de estrés (secreción de esteroides y/o adrenalina) y el tratamiento con esteroides.

Basofilia

Se debe a un aumento de los basófilos en la sangre periférica por encima de $100/\mu\text{l}$. Es una entidad poco frecuente. En la práctica clínica

siempre debe hacer sospechar el diagnóstico de síndrome mieloproliferativo.

Los basófilos tienen receptores de membrana para el fragmento Fc de la IgE, cuya síntesis es estimulada en pacientes alérgicos por determinados antígenos (pólenes, alimentos). La unión de la IgE provoca la liberación de los gránulos de los basófilos, ricos en histamina y heparina, que son responsables de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (crisis asmática, urticaria generalizada, etc.).

LEUCEMIAS. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN.

LEUCEMIAS AGUDAS

***Por la Dra. Á. Figuera,
Dra. E. Arranz**

Introducción. Clasificación. Etiología. Patogenia. Leucemias agudas.

Clasificación de las leucemias agudas: de la morfología a las técnicas genéticas. Cuadro clínico.

Datos del laboratorio. Diagnóstico y diagnóstico diferencial. Factores pronósticos. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias conforman un grupo heterogéneo de neoplasias clonales que surgen de la transformación maligna de las células hematopoyéticas. Su característica común es el acúmulo de las células malignas anormales en la médula ósea y en la sangre, lo que provoca fallo medular (anemia, neutropenia y trombopenia) e infiltración de órganos (hígado, bazo, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, testículos o piel).

CLASIFICACIÓN

Las leucemias pueden clasificarse según el grado de diferenciación celular en:

- **Leucemias agudas:** son enfermedades usualmente invasivas en las que la transformación maligna ocurre en estadios precoces de diferenciación de los progenitores hematopoyéticos, por lo que las células neoplásicas son indiferenciadas (blastos) y se produce fallo

medular e infiltración orgánica por acumulación. Estas enfermedades son rápidamente fatales sin tratamiento, pero responden a las terapias actuales y pueden curarse.

- **Leucemias crónicas:** las células malignas transformadas conservan cierta capacidad de diferenciación, por lo que esta entidad es menos invasiva. Los pacientes sufren un curso natural de la enfermedad más lento y crónico, pero, en general, responden peor a las terapias habituales.

Las leucemias agudas y crónicas pueden clasificarse a su vez, considerando la línea celular proliferante, en linfoides y mieloides (o no linfoides). Por tanto, existen leucemias agudas mieloides (LAM) y linfoides (LAL), y leucemias crónicas mieloides (LCM) y linfoides (LCL).

ETIOLOGÍA

La etiología de las leucemias sigue siendo poco conocida, y en la mayoría de los casos no se indentifica ningún factor hereditario ni ambiental.

Sin embargo, los avances que se están produciendo en el conocimiento de la anatomía y la fisiología molecular de los cromosomas y los genes están desvelando toda una serie de alteraciones genéticas o epigenéticas que cooperan entre sí para producir la transformación neoplásica celular, confirmando, ya definitivamente, que las leucemias son realmente enfermedades genéticas en las que la transformación neoplásica se produce por una serie de pasos (teoría *multistep* de la oncogénesis), como ya se suponía por los hallazgos epidemiológicos y clínicos previos.

La existencia de situaciones preleucémicas, como determinados síndromes congénitos, la exposición a tóxicos o hemopatías preleucémicas, proporciona excelentes modelos de estudio de estos pasos de cómo se desarrollan e imbrican entre sí. Las leucemias agudas son el mejor tejido tumoral para el estudio de la oncogénesis molecular, al ser neoplasias líquidas que aportan una gran cantidad de células en suspensión, fáciles de estudiar, manipular e incluso cultivar.

Es bien conocido que existen datos de predisposición familiar y herencia congénita en muchos casos de leucemia. Los recientes avances técnicos están esclareciendo a una velocidad sorprendente los mecanismos genéticos y las vías bioquímicas intracelulares por las que se producen conocidas asociaciones etiológicas, como las LAM del síndrome de Down (trisomía 21), en las que la anomalía fundamental es la malfunción del gen de transcripción *GATA*, situado en el mismo cromosoma 21; asimismo, descubren nuevos síndromes congénitos hereditarios que se detectan y estudian en las familias a medida que se van describiendo anomalías moleculares asociadas a determinadas leucemias.

También se están desvelando los mecanismos por los cuales se produce la evolución a leucemia aguda secundaria desde síndromes mieloproliferativos (SMP) o mielodisplásicos (SMD) previos, o la transformación neoplásica inducida por la exposición celular a agentes conocidamente leucemogénicos.

Se dibuja, por tanto, un panorama en el que en la etiología de las leucemias intervienen tres factores principales:

- *Factores genéticos predisponentes:*

- Existe una lista creciente de síndromes congénitos con alteraciones genéticas que condicionan una mayor predisposición a leucemia, como el mencionado síndrome de Down, el de Noonan y el de Li-Fraumeni y la neurofibromatosis de tipo 1, por mencionar los más conocidos, cuyos mecanismos moleculares están siendo desvelados. Otro modelo de predisposición genética es el de los síndromes de fragilidad cromosómica y fallo medular hereditario, como los síndromes de Fanconi, el de Shwachman-Diamond, la disqueratosis congénita, la ataxia-telangiectasia, los síndromes de Bloom, Nijmegen y Seckel, o la enfermedad de Kostmann, que nos descubren mecanismos bioquímicos compatibles con la disposición genética a la transformación neoplásica celular y sus interacciones con factores ambientales.
- Los síndromes congénitos asociados a inmunodeficiencias, como el síndrome de Wiskott-Aldrich o la inmunodeficiencia asociada al cromosoma X, favo-

recen la aparición de leucemias y otras neoplasias, al igual que aparece un incremento de neoplasias en inmunodeficiencias graves adquiridas como en el sida o tras tratamientos inmunosupresores prolongados.

- *Factores ambientales adquiridos que probablemente interactúan con los anteriores, como segundos o terceros pasos:*

- Agentes infecciosos, sobre todo virus, que intervienen directamente en la etiología de algunas leucemias agudas en modelos animales o en leucemias humanas como el virus linfotrópico de células T humano de tipo 1 (HTLV-1) claramente asociado al linfoma/ leucemia-T en Japón, o indirectamente como el virus de Epstein Barr (VEB) o el de la hepatitis C (VHC) o el propio virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), todos asociados a linfomas.

- Fármacos, sobre todo agentes quimioterápicos como los inhibidores de la topoisomerasa II (VP-26 y VP-16), que causan leucemias mieloides con anomalías del gen *MLL* (11q23) o agentes alquilantes (busulfano, melfalán, clorambucilo, procarbacin y nitrosureas), cuyo uso favorece la aparición de SMD o la evolución a transformación blástica de SMP previos.

- Agentes químicos como el benceno y sus derivados.

- Agentes físicos como las radiaciones ionizantes o la exposición a radiación atómica.

- *Enfermedades medulares previas, adquiridas, que evolucionan a leucemia aguda.*

Como se describe en otros capítulos, existen una serie de enfermedades clonales hematopoyéticas como los SMP (LMC, policitemia vera, trombocitopenia esencial o mielofibrosis), los SMD y la hemoglobinuria paroxística nocturna que evolutivamente pueden transformarse en leucemia aguda.

PATOGENIA

Los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la transformación leucémica son continuos y, aunque muy dinámicos, se resumen a continuación.

La leucemia aguda es una enfermedad clonal que parte de una célula madre leucémica

Las células hematopoyéticas, es decir, la médula ósea y el sistema linfóide, más que ningún otro tejido del organismo están continuamente implicadas en procesos de proliferación, respuesta a estímulos externos, diferenciación y renovación, de forma que la neoplasia se produce cuando se altera la regulación de este proceso normal de proliferación. Las leucemias agudas son enfermedades clonales que proceden de la transformación neoplásica de una sola célula progenitora hematopoyética, cuya progenie patológica se expande y se acumula. Existen evidencias que apuntan a que, al igual que en la hematopoyesis normal, en las leucemias también hay una pequeña proporción de células autorrenovables (células madre o *stem cells* leucémicas), que deberían ser las verdaderas dianas de cualquier terapia con intención curativa, ya que, de no eliminarse, serían las responsables de las recidivas.

La leucemia aguda es una enfermedad genética

La dificultad del estudio de la patogenia estriba en la enorme heterogeneidad y multiplicidad de las alteraciones genéticas de las células leucémicas. Se han descrito más de 100 alteraciones sólo en la LAM, aunque también se ha comprobado que todas estas mutaciones cooperantes, de muy distintos tipos y que afectan a genes diversos, al final convergen para afectar a un número limitado de rutas o vías bioquímicas celulares, que son similares en todas las células del organismo, y son las que intervienen en la regulación de la proliferación y de la diferenciación celular normal.

Según sus repercusiones funcionales, las mutaciones se pueden dividir en tres categorías funcionales (fig. 1):

- *Mutaciones de clase 1*, también llamadas "activadoras", que con-

llevan un aumento de la proliferación celular, como ocurre con las mutaciones que afectan a los genes de las proteincinasas, que resultan constitutivamente activadas. Pueden producirse por medio de traslocaciones balanceadas de grandes porciones de cromosomas, como sucede en la LMC con la traslocación t(9;22), también llamada "cromosoma Filadelfia", en la que se produce un gen de fusión *BCR/ABL*, que genera una proteincinasa que no responde a la regulación normal y está permanentemente activada. O bien pueden tener lugar en forma subcitogenética, mediante mutaciones sólo detectables por técnicas moleculares, en otras proteincinasas que afectan al funcionamiento de las rutas metabólicas intracelulares como los genes *FLT3*, *CKIT*, *JAK2* o *NRAS*.

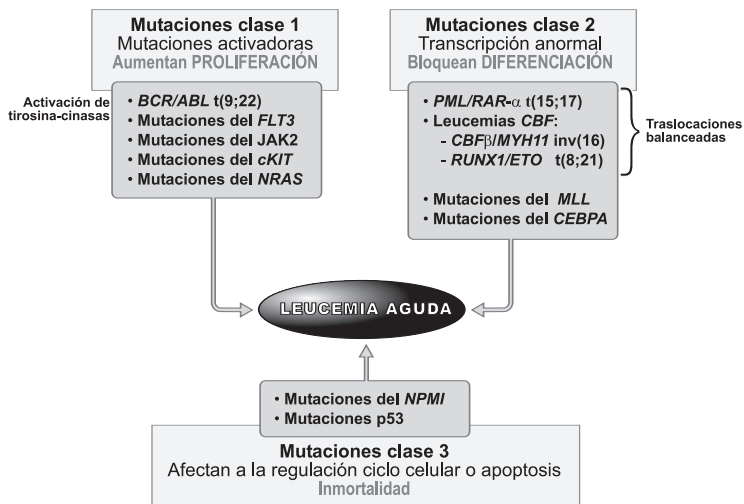


Fig. 1. Mutaciones cooperantes en las leucemias agudas.

- *Mutaciones de clase 2*, que interfieren en la transcripción del ácido desoxirribonucleico (ADN), y producen un efecto de bloqueo de la diferenciación, bien por la alteración directa de los factores transcripcionales por fusión de sus genes, tal como ocurre en las leucemias con alteraciones de los *core binding factors* (leucemias CBF) o en la leucemia promielocítica (LAM-M3) con la traslocación t(15;17), que genera un gen de fusión *PML-RARA* cuya transcripción es anómala, bien porque las mutaciones generan interferencias en el proceso de transcripción, como sucede en las leucemias con alteraciones del gen *MLL* en 11q23, o bien por mutaciones subcitogenéticas en el gen *CEBPA*.
- *Mutaciones de clase 3*, categoría recientemente creada, que serían las que dan lugar a alteraciones del ciclo celular, como es la del gen de la nucleofosmina 1, *NPM1*, o el bloqueo de la apoptosis celular en la mutación de la p53.

El tipo de genes a los que afectan las mutaciones son de tres tipos:

- *Protooncogenes*, es decir, genes reguladores de la proliferación y de la diferenciación celular, que al alterarse desregulan este proceso. La mayoría de estos protooncogenes son factores de crecimiento, receptores de éstos, factores de transcripción o genes que codifican o regulan enzimas clave de las rutas de señales de proliferación y diferenciación. En la mayoría de los casos, esta mutación es el episodio primario de la transformación neoplásica.
- *Genes responsables de la integridad del genoma*, que intervienen en la reparación del ADN.
- *Genes supresores tumorales*, es decir, genes guardianes de la transformación que, si fallan, dejan escapar células transformadas, como el gen de la p53.

Las mutaciones para culminar en la leucemogénesis no se producen al azar sino de forma cooperante, por lo que es frecuente que los genes del segundo y del tercer tipo se alteren secundariamente o, expresado funcionalmente, que determinadas alteraciones de clase 1 se asocien a ciertas mutaciones de clase 2 y 3.

Además de las alteraciones directas de genes intervienen alteraciones indirectas y epigenéticas

En los últimos años han cobrado una importancia creciente las alteraciones de los denominados "micro-ARN". Se trata de pequeñas secuencias de ácido ribonucleico (ARN) que procederían de los genes mutados, cuya función es regular la expresión de otros genes vecinos o distantes, que aunque no están alterados estructuralmente por la mutación primaria, sin embargo, resultan afectados secundariamente al alterarse su micro-ARN regulatorio.

Existen, además, otra serie de anomalías tumorales que afectan a los mecanismos de lectura y transcripción de genes, que se denominan "epigenéticas", y son transmisibles a la progenie de las células transformadas. Las más frecuentes son la metilación de residuos citosina en el ADN, y alteraciones enzimáticas que derivan

en metilación o acetilación de histonas y otras proteínas que se asocian al ADN y modifican su lectura.

Anomalías cromosómicas detectables

Algunas de estas mutaciones eran conocidas desde hace tiempo porque se manifiestan como grandes anomalías cromosómicas, visibles por técnicas citogenéticas convencionales en el cariotipo, o detectables mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH, del inglés *fluorescent in situ hybridization*) (véase capítulo 32).

Las traslocaciones cromosómicas balanceadas son típicas de las leucemias agudas *de novo* y en pacientes jóvenes. En ellas se produce un intercambio de zonas enteras entre dos cromosomas distintos sin que se pierda ni gane material cromosómico, lo que provoca la generación de dos cromosomas anómalos con una zona de material genético que no les corresponde (cromosomas derivativos), mientras que sus dos parejas homólogas permanecen normales.

Esta traslocación da lugar a una alteración genética por dos mecanismos: 1) se produce la fusión de dos genes para generar uno quimérico que codifica una nueva proteína de fusión –como la proteína BCR-ABL en la t(9;22), o 2) un gen traslocado se apone a uno activador que determina su sobreexpresión, como ocurre con el *MYC* en la t(8;14).

La t(9;22), origen del cromosoma Filadelfia, presente en el 95% de las LMC genera un gen de fusión *BCR-ABL*, que a su vez da lugar a una proteína tirosina-cinasa anormal, clasificable como anomalía de clase 1, ya que resulta permanentemente activada y responsable del aumento de proliferación característico de la LMC (proteína

p210). El gen de fusión *BCR-ABL* también está presente en el 25% de las LAL de adultos, en el 5% de las LAL infantiles y en el 3% de las LAM. En los niños, la traslocación genera una proteína menor (p190), y en los adultos con LAL Filadelfia positiva (*de novo*, no como crisis blástica de LMC) el 50% tienen la misma p210, y otro 50%, la p190. La presencia del *BCR-ABL* implica mal pronóstico, tanto en la LAL infantil como en la del adulto.

La mayoría de las traslocaciones balanceadas de buen pronóstico en la LAM son clasificables entre las de tipo 2, que producen alteraciones de la diferenciación. Entre ellas están la t(15;17) de la leucemia promielocítica, y la de las leucemias con anomalías en los CBF antes mencionadas (véase más adelante).

El otro gran grupo de anomalías fácilmente detectables son las alteraciones numéricas no balanceadas, que dan lugar a deleciones de grandes zonas del cromosoma, o a pérdidas o ganancias de un cromosoma entero, que son típicas de las leucemias de pacientes de edad avanzada, muchas veces secundarias a SMD o SMP previos o la exposición a agentes citotóxicos. Las deleciones o pérdidas suelen afectar a los cromosomas 5, 6, 7, 11, 20 e Y, y es frecuente que provoquen una pérdida de genes supresores tumorales. Las ganancias suelen conllevar sobreexpresión de genes, y afectan con más frecuencia a los cromosomas 8, 12, 19 y 21. Habitualmente son episodios genéticos secundarios que aparecen en el curso de la evolución de la enfermedad.

Mutaciones puntuales y otras anomalías subcitogenéticas

Muchas anomalías genéticas que se conocen actualmente son indetectables

por las técnicas citogenéticas convencionales, por lo que son necesarios análisis moleculares del ADN o ARN mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o secuenciación. Entre ellas están muchas de las mutaciones de clase 1 importantes en la LAM, que implican a genes de proliferación. La mayoría de ellas afectan a genes relacionados con las tirosina-cinasas, bien a sus receptores o a la propia tirosina-cinasa, como ocurre en las anomalías de los genes *FLT3*, *JAK2* y *NRAS*.

Asimismo, el estudio de las anomalías en los micro-ARN y las alteraciones epigenéticas requieren técnicas específicas moleculares, que generalmente no están disponibles en la práctica clínica.

Mecanismos patogénicos de las anomalías genéticas descritas: de la patofisiología a la terapia translacional

La primera consecuencia derivada del descubrimiento de las alteraciones citogenéticas fue su importancia diagnóstica, al reforzar la capacidad discriminativa de las clasificaciones morfológicas y, en segundo lugar, su alto valor pronóstico, como veremos más adelante.

Además, el estudio de la repercusión funcional de estas anomalías en la célula leucémica ha sido crucial para el conocimiento de la fisiología celular normal. Los llamados "protooncogenes" resultaron ser genes normales, reguladores de las funciones celulares, cuya mutación generaba una cascada de efectos desreguladores que indicaban sus funciones fisiológicas.

Finalmente, a lo largo de estos años, hemos llegado al nivel de conocimiento que nos permite identificar dianas celulares, incluso sintetizar moleculares antitumorales, en lo que

se ha dado en denominar "terapia translacional", es decir, terapias basadas en los hallazgos de la investigación molecular y celular básica.

El caso más espectacular, y el primero en Oncología, es el de la leucemia aguda promielocítica (LAM-M3), cuya traslocación típica, la $t(15;17)$, apone el gen de la cadena alfa del receptor del ácido retinoico ($RAR-\alpha$) en la banda q21 del cromosoma 17 con el gen *PML* en 15q22. Se producen dos ARN de fusión, *RAR- α -PML* y *PML-RAR- α* (fig. 2). Este segundo, en el cromosoma 15q+, es el que tiene mayor efecto biológico, porque se traduce a una proteína de fusión *PML-RAR- α* que resulta ser un receptor anormal para su agonista fisiológico (ácido retinoico), que se une anormalmente a un complejo correceptor nuclear, que incluye deacetilasas de histonas y que impide las acciones celulares normales de ambos genes *RAR- α* y *PML*, lo que da lugar a un defecto de transcripción con bloqueo de la diferenciación a nivel del promielocito y una inhibición de la apoptosis celular (fig. 3).

La comprensión, inicialmente rudimentaria, de este mecanismo llevó a ensayar un agonista disponible del receptor *RAR*, el ATRA, ácido todo transretinoico, derivado oral de los retinoides, fácil de administrar y poco tóxico, que determinó una altísima tasa de respuestas y cimentó las bases para conseguir terapias eficaces y específicas basadas en el conocimiento patofisiológico de las neoplasias.

Tal como se supo después, el ATRA, efectivamente, actúa como un superagonista del receptor mutado, que desbloquea su unión al complejo correceptor y restaura la función normal del receptor *RAR- α* , permitiendo así la transcripción génica, que lleva a la dife-

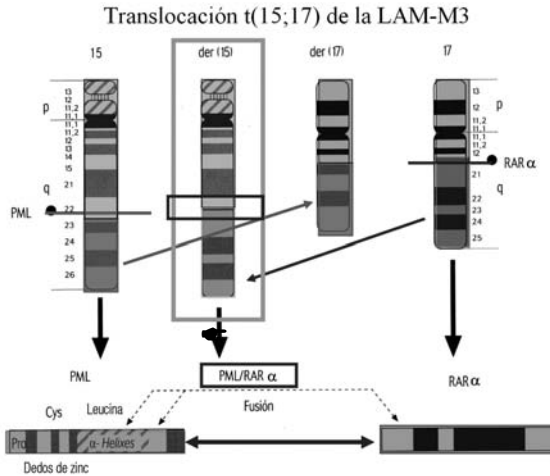


Fig. 2. Traslocación t(15;17) típica de la leucemia aguda promielocítica (leucemia aguda mieloide [LAM] M3), de la que se genera un ácido ribonucleico de fusión *PML-RAR- α* .

renciación y a la entrada en apoptosis (fig. 3). Este éxito, y el conocimiento cada vez más detallado de las diferentes proteínas que intervienen, ha llevado a ensayar otras terapias, como el trióxido

de arsénico, que desbloquea las funciones de la proteína PML o inhibidores de deacetilasas de histonas, que también han demostrado ser útiles en esta leucemia, que ahora es altamente curable.

Fisiopatología molecular de la t(15;17); *PML-RAR- α* en la LAM-M3

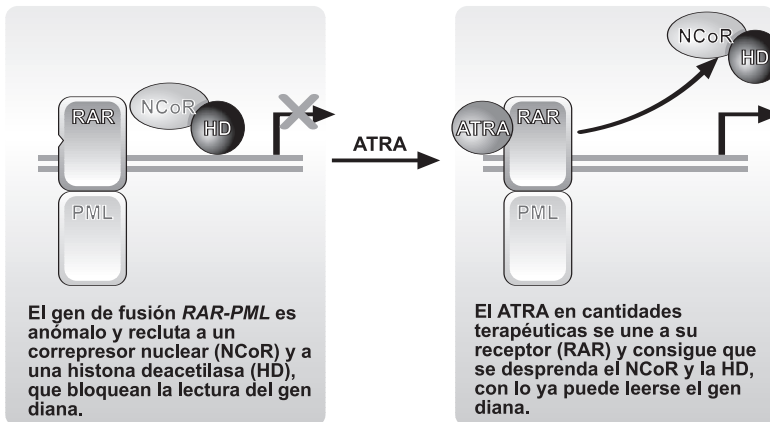


Fig. 3. Mecanismo de bloqueo de la transcripción por la fusión *PML-RAR- α* de la t(15;17) y su desbloqueo mediante el ácido todo transretinoico (ATRA).

El éxito de la terapia translacional se ha consolidado de forma definitiva con el desarrollo de los inhibidores de las tirosina-cinasas, como el imatinib en la LMC. La fusión BCR-ABL genera una proteincinasa permanente activada. Este fármaco se sintetizó en el laboratorio como un agonista competitivo del trifosfato de adenosina (ATP), que bloquea la función fosforilante de la enzima, con lo que la célula mutada deja de recibir las señales permanentes de proliferación y entra en apoptosis (véase capítulo 12).

LEUCEMIAS AGUDAS

Se entienden como tales las proliferaciones clonales malignas de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico, cuya acumulación progresiva conduce a la insuficiencia de la médula ósea y a la infiltración de diversos órganos. Las leucemias agudas son expresión de un profundo trastorno en el equilibrado proceso de la proliferación-diferenciación celular que ocasiona el bloqueo de los progenitores hematopoyéticos en un determinado estadio madurativo. Estas enfermedades pueden surgir *de novo* o en la evolución final de otras hemopatías, como los SMD o SMP.

Las leucemias agudas suponen el 10% de todos los cánceres, con una incidencia aproximada de 2-3 casos por cada 100.000 habitantes/año. Es la neoplasia infantil más frecuente (30%), aunque la mayoría se diagnostican en la edad adulta. En los niños prevalece la leucemia aguda linfoblástica (80% de los casos), con un pico de máxima incidencia entre los 3 y los 5 años de edad. Por el contrario, las leucemias agudas mieloblásticas predominan en el adulto, especialmente a partir de la quinta década de la vida, y en la etapa prenatal.

CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS: DE LA MORFOLOGÍA A LAS TÉCNICAS GENÉTICAS

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de enfermedades que difieren en sus manifestaciones clínicas, biológicas y, sobre todo, en su pronóstico y respuesta al tratamiento, por lo que es fundamental su adecuada clasificación.

Hasta hace poco tiempo la clasificación se basaba en criterios de morfología óptica convencional y citocúmica. Por su simplicidad, su uso generalizado y su reconocido valor pronóstico, aún es útil la clasificación de las leucemias agudas propugnada por el grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB), que se expone más adelante.

Pero, actualmente, a la morfología se ha añadido el inmunofenotipo, la citogenética y la biología molecular, técnicas que se combinan entre sí para clasificar mejor y definir subgrupos más ajustados, así como para permitir la detección de enfermedad mínima residual (EMR) (tabla I).

El inmunofenotipo se basa en la expresión diferencial de antígenos de estirpe y en la diferenciación linfoide o mieloides (CD), lo que ha demostrado cómo las células leucémicas clonales expresan tanto marcadores propios de los diferentes estadios de la diferenciación hematopoyética normal como combinaciones aberrantes de los mismos o marcadores específicamente tumorales. La tipificación inmunológica es particularmente útil en la LAL o para definir las leucemias bifenotípicas. Una vez detectado el fenotipo leucémico específico, sobre todo si está bien definido y resulta discriminativo

Tabla I. Técnicas para el estudio de las leucemias agudas

Técnica	Morfología	Citogenética	Inmunofenotipo	Biología molecular
Procedimientos	<ul style="list-style-type: none"> • Tinción May-Grunwald Giemsa • Tinciones citoquímicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Cariotipo • FISH para anomalías específicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de expresión diferencial de Ag • Dobles y triples marcajes 	<ul style="list-style-type: none"> • PCR - Secuenciación
Sensibilidad para EMR	1 x 10 ³	1 x 10 ³⁻⁴	1 x 10 ⁴⁻⁵	1 x 10 ⁶
Clasificación	FAB	<ul style="list-style-type: none"> • Clasificación citogenética en grupos pronósticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Clasificación inmunológica de LAL • Refuerzo FAB para LAM 	<ul style="list-style-type: none"> • Subgrupos pronósticos en LA con CN • Clasificación de la OMS (2008)

Sensibilidad para EMR: para detectar una célula leucémica entre 10ⁿ células normales.

CN: cariotipo normal; EMR: enfermedad mínima residual; FAB: grupo cooperativo Franco-Americano-Británico; FISH: hibridación fluorescente *in situ*; LA: leucemia aguda; LAL: leucemia aguda linfoide; LAM: leucemia aguda mieloide; OMS: Organización Mundial de la Salud; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

con respecto a células de diferenciación medular normal, las técnicas de inmunofenotipo múltiple permiten seguimientos muy sensibles de la presencia de células leucémicas residuales (detección de EMR).

En las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente vigentes, se han introducido, junto a los criterios previos, los marcadores genéticos (citogenéticos o moleculares), lo que permite delimitar subgrupos pronósticos y terapéuticos más específicos.

Se diferencian dos tipos básicos de leucemias agudas: las linfoblásticas y las mieloblásticas, según la línea celular afectada sea de origen linfoide o mieloide, repectivamente.

En la mayoría de los casos la diferenciación entre ambos tipos de leucemia

se puede sospechar por la observación de blastos en el frotis de sangre periférica. Los blastos linfoides son más pequeños, más homogéneos y poco diferenciados, mientras que los blastos mieloides muestran alguna evidencia de diferenciación granulocítica o monocítica, pero para asegurarlo es necesaria la citoquímica, el inmunofenotipo y el complemento de los datos citogenéticos y genéticos específicos.

Leucemias agudas linfoblásticas

Clasificación del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico

Según la clasificación morfológica del FAB podemos distinguir tres sub-

**Tabla II. Leucemias agudas linfoblásticas.
Clasificación morfológica del grupo Franco-Americano-Británico**

Tipo	Tamaño celular	Núcleo	Citoplasma
L1	Homogéneo Células pequeñas	Redondo, regular Sin nucléolo	Escaso Ligera basofilia
L2	Heterogéneo Células grandes	Irregular, con escotaduras Uno o más nucléolos	Abundante Basofilia variable
L3	Homogéneo Células grandes	Redondo u ovalado Nucléolos prominentes	Abundante Intensa basofilia y vacuolas

tipos de leucemia aguda linfoblástica, designados como L1, L2 y L3 (tabla II; fig. 4).

El subtipo L1 predomina en niños y se caracteriza por unos blastos de pequeño tamaño, núcleo redondo y nucléolo apenas visible (fig. 4). Los linfoblastos de la L2 son de tamaño heterogéneo y núcleo irregular con nucléolos aparentes; es la variante más frecuente en los adultos. Los blastos de la L3 son uniformemente grandes y se caracterizan por un citoplasma muy basófilo con abundantes vacuolas (fig. 4). La L3 supone menos del 5% de las leucemias agudas linfoblásticas y habitualmente se corresponden con un fenotipo B maduro o leucemias agudas linfoblásticas tipo Burkitt. Salvo en esta última variante, la correlación de la clasificación del FAB con la morfología y la citogenética es pobre, y su utilidad clínica, escasa. Además, no se incluye un subtipo de leucemia aguda linfoblástica que presenta prominentes gránulos azurófilos en el citoplasma (leucemia aguda linfoblástica granular). Las técnicas citoquímicas ayudan a diferenciar estas leucemias de las mieloblásticas, que son peroxidadas positivas. Otros rasgos diferenciales se muestran en la tabla III.

Clasificación inmunológica

El inmunofenotipo de los blastos leucémicos refleja, en parte, la estirpe celular de la que provienen y el nivel de su bloqueo madurativo. Basados en estos conceptos y utilizando un panel de varios anticuerpos monoclonales, las leucemias agudas linfoblásticas se clasifican en dos grandes grupos: de estirpe B (que suponen más del 80% de los casos) y las de estirpe T (tabla IV). Los subgrupos en cada una de ellas se corresponden con los diferentes estadios de diferenciación de los linfocitos B y T normales.

La clasificación inmunológica tiene valor clínico y pronóstico, y se correlaciona mejor con las alteraciones citogenéticas. La variante más frecuente es la leucemia aguda linfoblástica común (65% niños, 50% adultos), seguida de la pro-B en los adultos (25%) y la pre-B en los niños (25%). El fenotipo común es favorable en los pacientes pediátricos y el más adverso en adultos, mientras que el pro-B es el peor en los primeros. La de estirpe B madura (tipo Burkitt) es la variedad menos frecuente (<5%), son TdT negativas, de morfología L3 y con un marcador cromosómico específico, la

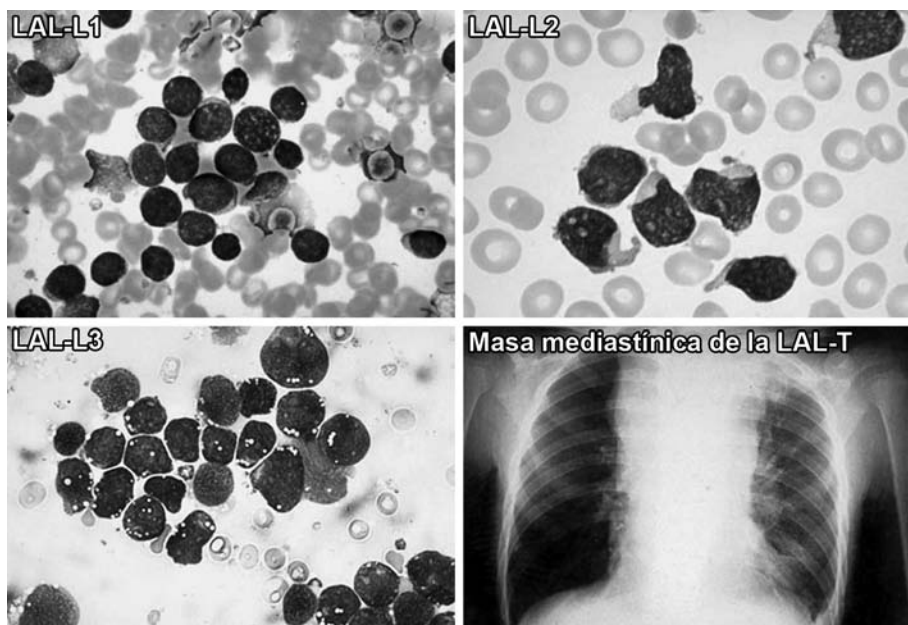


Fig. 4. Clasificación del grupo Franco-Americano-Británico de las leucemias agudas linfoides (LAL): L1, L2 y L3. (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH]).

traslocación $t(8;14)$, en la que está implicado el oncogén *cMYC*. Su pronóstico es malo, aunque pueden responder bien a terapéuticas intensivas.

Las de estirpe T suelen presentarse en varones adolescentes como una masa mediastínica (correspondiente al timo) (fig. 4); los blastos se tiñen de forma característica con la fosfatasa ácida, y su pronóstico es intermedio.

Anomalías citogenéticas y moleculares

Más del 80% de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica tienen alteraciones del cariotipo, numéricas o estructurales (tabla V). Las hiperdiploidías, cuando superan los 50 cromosomas, se asocian a buen pronóstico, mientras que las de menor número

modal tienen un pronóstico intermedio; y las hipodiploidías, desfavorable.

Las alteraciones estructurales son habitualmente traslocaciones que no sólo tienen importancia pronóstica sino también patogénica. El mejor ejemplo es la $t(9;22)$, que se identifica hasta en el 25% de los adultos y en el 5% de los niños que padecen esta entidad. En ella, el oncogén *ABL* se trasloca al cromosoma 22, dando lugar a un gen híbrido *BCR-ABL*, similar al de la LMC, con la particularidad de que el punto de ruptura en el gen *BCR* puede variar en la leucemia aguda linfoblástica y dar lugar a una proteína p190 (o p210 como en la LMC, en el 50% de las leucemias agudas linfoblásticas con cromosoma Filadelfia positivo de adultos), ambas con actividad tirosina-cinasa permanente, responsable de la transformación celular.

Tabla III. Características diferenciales entre leucemia aguda linfoblástica (LAL) y mieloblástica (LAM)

	LAL	LAM
Morfología	Blastos inmaduros	Algún dato de diferenciación mielóide
Bastones de Auer	No	Posibles
Citoquímica		
• Mieloperoxidasa	–	+
• Esterasas inespecíficas	–	+ (LAM M4 y M5)
• Ácido peryódico de Schiff	+/- (en bola)	+ (fina en M6)
• Fosfatasa ácida	+ (en Golgi en LAL-T)	+ (en M6)
Inmunoglobulinas y genes TCR	LAL-B precursora: genes de inmunoglobulinas reordenados LAL-T: genes TCR reordenados	No reordenados
Inmunofenotipo	Específico de línea linfóide	Específico de línea mielóide
Cromosomas y genes	Traslocaciones y anomalías moleculares específicas LAL	Traslocaciones y anomalías moleculares específicas LAM

Tabla IV. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas (LAL)

- LAL de precursor B* (80%, morfología L1 y L2)
Expresa CD19, CD22, CD79a (al menos 2)
 - LAL-proB (B1)
 - LAL-común CD10 + (B2)
 - LAL-preB IgM citoplasma + (B3)
- LAL-B madura (5%, morfología L3) (B4)
Expresa Ig superficie (k o λ) o cadenas ligeras citoplasmáticas
- LAL de precursor T** (15%, morfología L2)
Expresan CD3 (citoplasma o de membrana)
 - LAL-T precoz (CD3 citoplasma, CD7, CD5+/-, CD2+/-)
 - LAL-T cortical (CD3 citoplasma y membrana, CD7, CD1a)
 - LAL-T madura (CD3 membrana)

*La mayoría son TdT+ (excepto LAL-B-4) y HLA-DR+.

**La mayoría son TdT+, HLA-DR-.

HLA: locus del antígeno de histocompatibilidad; Ig: inmunoglobulina.

Tabla V. Anomalías cromosómicas y sus correlaciones en las leucemias agudas linfoblásticas (LAL)

Alteración cromosómica	Genes implicados	Fenotipo predominante	Clínica Pronóstico
Hiperdiploidía (51-65 cromosomas)	Varios	Línea B	Favorable
Hiperdiploidía <51 cromosomas triploidía y tetraploidía	Varios	Línea B	Intermedio
t(12;21)(p12,q22)	<i>TEL/RUNX1</i>	Línea B	Favorable
Deleciones: del 6q, del 9p, del 12p	Varios	Línea B	Intermedio
Hipodiploidía (<44 cromosomas) Hipodiploidía grave (39-30 crom.) Casi haploide (23-38 cromosomas)	Varios		Desfavorable Muy desfavorable Muy desfavorable
t(8;14)(q24;q32)	<i>CMYC-IgH</i>	LAL-B madura	Morfología L3, infiltración extramedular. Mal pronóstico
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL</i>	Línea B	Leucocitosis Muy mal pronóstico
t(4;11)(q21;q23)	<i>MLL-AF4</i>	Línea B	Hiperleucocitosis, recién nacidos Muy mal pronóstico
t(1;19)(q23;p13)	<i>E2A-PBX1</i>	LAL-pre B	Leucocitosis, raza negra, infiltración del SNC Mal pronóstico
t(11;14)(p15;q11)	<i>LMO1-TCRα/δ</i>	LAL-T	Hiperleucocitosis, enfermedad extramedular

Leucemias agudas mieloblásticas

Clasificación del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico

Las leucemias agudas mieloblásticas son particularmente heterogéneas, tanto en su clínica como en su pronósti-

co y tratamiento. La clasificación del FAB, que data de 1976, distingue ocho subtipos, según el grado de diferenciación y maduración de las células predominantes hacia granulocitos, monocitos, eritrocitos o megacariocitos (tabla VI), siendo necesario tener un 20% o más de blastos en la médula ósea para definirse como leucemia aguda. Las tinciones citoquímicas ayudan a diferenciar los

subtipos. La tinción para la mieloperoxidasa y las esterasas específicas (cloroacetato esterasa) son típicas de granulocitos, y la esterasa inespecífica (a-naftil acetato), característica de la línea monocítica. La introducción del inmunofenotipo resultó imprescindible para complementar estos datos y ayudar a definir cada subtipo. Las alteraciones citogenéticas y moleculares se imbrican muy bien en esta clasificación, que, por tanto, sigue teniendo plena vigencia diagnóstica, clínica y pronóstica.

Las categorías son las siguientes:

- **M0.** Leucemias agudas mieloblásticas indiferenciadas (fig. 5). Su estirpe mieoide es irreconocible

por morfología y citoquímica convencional. Se precisa un estudio inmunofenotípico (positividad para CD13, CD14 o CD33) o peroxidasa ultraestructural para diagnosticarlas.

- **M1 y M2.** Estos dos subtipos representan las leucemias agudas mieloblásticas pobremente diferenciadas y diferenciadas, respectivamente. En la M1, las células leucémicas son muy inmaduras y se identifican como mieloides porque más del 3% son positivas para la tinción de mieloperoxidasa. En la M2, los blastos contienen gránulos azurófilos y la diferenciación granulocítica es evidente, con promielocitos y

Tabla VI. Clasificación del grupo Franco-Americano-Británico (FAB) de las leucemias agudas mieloblásticas (LAM)

Subtipo	Frecuencia (%)	Morfología
M0. LAM	5	Blastos indiferenciados: indiferenciada
M1. LAM sin maduración	15	Muy pocos con granulación
M2. LAM con maduración	30	Blastos con gránulos Ocasionales bastones de Auer
M3. Leucemia promielocítica	10	Promielocitos hipergranulares con abundantes bastones de Auer Variante microgranular
M4. Leucemia mielomonocítica aguda	25	Blastos con diferenciación granulocítica y monocítica Lisozima sérica aumentada
M5. Leucemia monocítica	10	M5a con >80% de monoblastos M5b monoblastos, promonocitos y monocitos Aumento de lisozima
M6. Eritroleucemia	3	Eritroblastos displásicos >50% Además, mieloblastos >30%
M7. Leucemia megacarioblástica	1	Megacarioblastos reconocibles mediante anticuerpos antiplaqueta y reacción de peroxidasa plaquetaria Mielofibrosis asociada

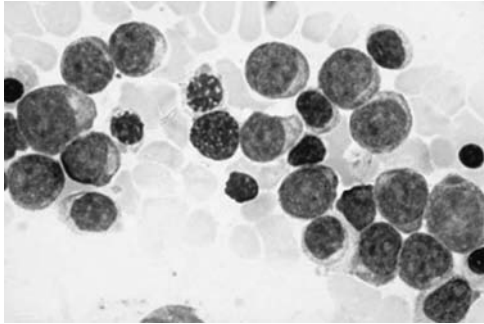


Fig. 5. Leucemia aguda mieloblástica M0 o M1. (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)

formas maduras. También pueden observarse bastones de Auer, que corresponden a gránulos primarios anormales (fig. 6). La M2 es la variante FAB más frecuente. El 30% de las leucemias agudas mieloblásticas M2 se asocian a la $t(8;21)$, que confiere buen pronóstico (fig. 7).

- **M3.** La mayoría de las células medulares son promielocitos anómalos con gran cantidad de gránulos azurófilos gruesos en el citoplasma y sobre el núcleo. Los bastones de Auer son numerosos y se pueden disponer en estacas (fig. 8). En algunos casos los gránulos son muy pequeños y su visualización sólo es posible con microscopio electrónico. Es la variante M3 microgranular, que se identifica mediante el inmunofenotipo y la citogenética, y cursa con hiperleucocitosis. La liberación de material procoagulante a partir de estos gránulos es la causa determinante de la coagulación intravascular diseminada (CID) y la diátesis hemorrágica típica de la M3. Es patognomónica de esta leucemia la traslocación $t(15;17)$ o sus variantes (fig. 9).
- **M4.** En este subtipo más del 20% de los blastos presentan diferencia-

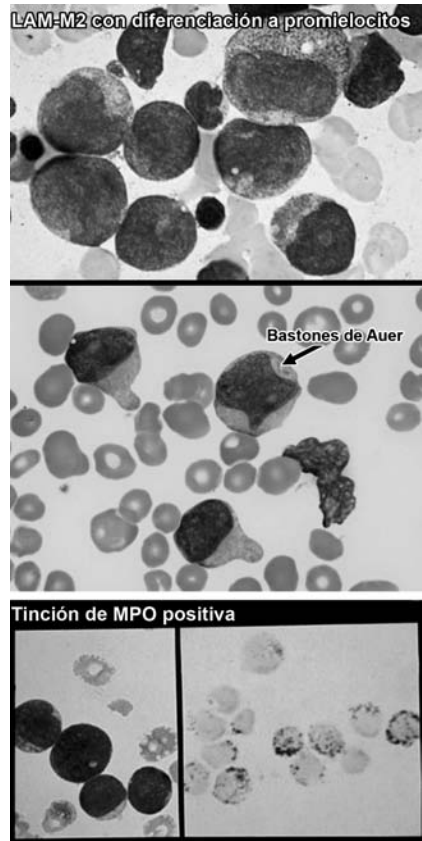


Fig. 6. Leucemia aguda mieloblástica M2(LAM-M2), bastones de Auer y tinción de mieloperoxidasa (MPO). (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)

Fig. 7. Estudio citogenético de la t(8;21) típica de la leucemia aguda mieloblástica M2 (LAM-M2). Cariotipo, hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)

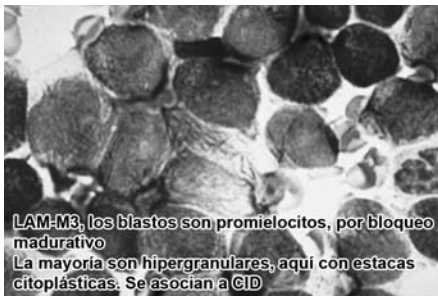
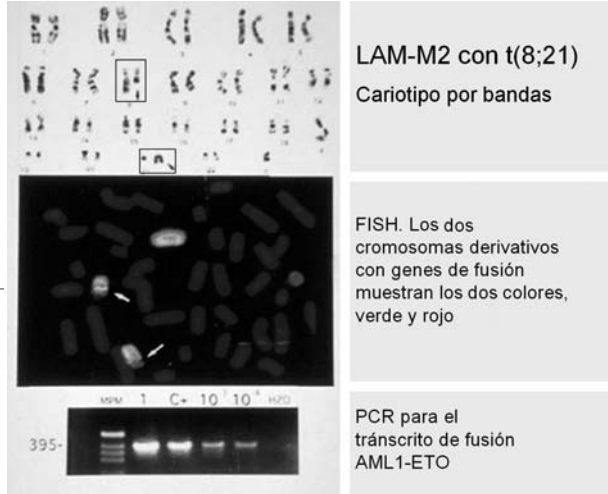


Fig. 8. Leucemia aguda mieloblástica M3 (LAM-M3). Promielocitos patológicos con estacas intracitoplásmicas. CID: coagulación intravascular diseminada. (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)

ción granulocítica, y otro 20%, monocítica. La lisozima sérica y la urinaria están elevadas. Existe un subgrupo denominado "M4 con eosinofilia" (M4Eo) en el que los precursores eosinófilos son muy prominentes y las células presentan anomalías cariotípicas en el cromosoma 16 -inv(16)-, que suele asociarse a una buena respuesta al tratamiento (fig. 10).

- M5. El componente monocítico supera el 80% de las células blásticas. Mientras que en el subtipo M5a la mayoría son monoblastos inmaduros, en el M5b existen promonocitos y monocitos. La lisozima suele estar muy elevada. Es frecuente la infiltración extramedular (fig. 11).
- M6. Es una leucemia infrecuente. Más de la mitad de las células medulares son eritroblastos con gran atipia y diseritropoyesis, fuertemente positivos para la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) (fig. 12).

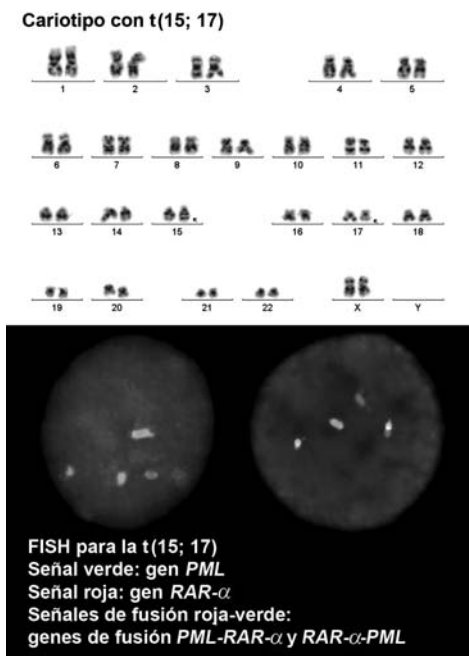


Fig. 9. t(15;17). Cariotipo e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). (Por cortesía de Eva Arranz, Citogenética, Hospital de la Princesa.)

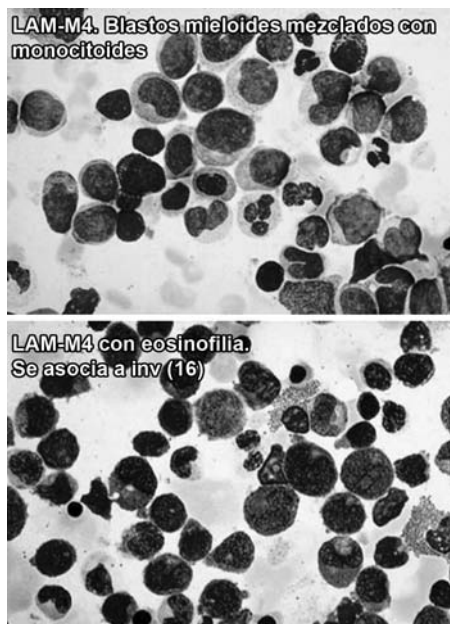


Fig. 10. Leucemia aguda mieloblástica M4 (LAM-M4) y LAM-M4 con eosinofilia. (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)

- **M7.** En variante, más del 30% de los blastos son de estirpe megacariocítica. A menudo los pacientes se presentan con pancitopenia, y el aspirado medular es difícil de obtener debido a mielofibrosis. La biopsia ósea muestra, entonces, megacariocitos displásicos y blastos de difícil tipificación morfológica, que se identifican por la reacción de peroxidasa plaquetaria al microscopio electrónico, o por anticuerpos monoclonales contra glicoproteínas plaquetarias (fig. 13).

Clasificación inmunológica

La validez de la clasificación del FAB se ha reforzado con la aplicación del

fenotipo inmunológico, ya que éste resulta fundamental para definir las variantes FAB más indiferenciadas (M0 y M1) o las de estirpe eritroide (M6) y megacariocítica (M7). Además, la identificación de un fenotipo leucémico específico en cada caso concreto, gracias a la frecuente coexpresión de dos o tres de estos marcadores, detectables por técnicas de doble y triple marcaje, es imprescindible para el seguimiento de la EMR tras el inicio de la terapia, ya que los blastos leucémicos mieloides son imposibles de diferenciar de los progenitores inmaduros normales por criterios morfológicos o citoquímicos. La sensibilidad del inmunofenotipo para detectar células leucémicas, cuando son discriminativos, es de hasta 1×10^5 .

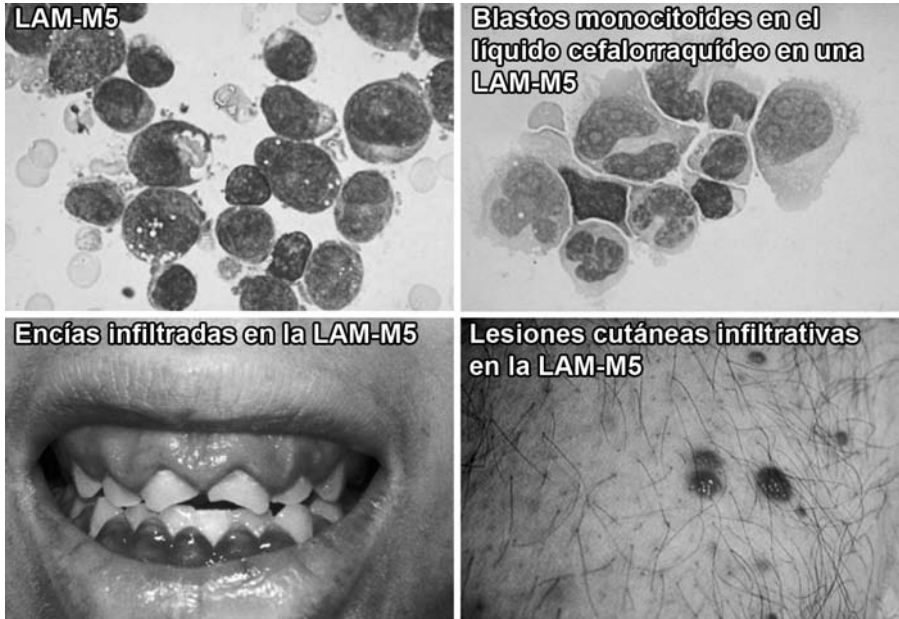


Fig. 11. Infiltraciones extramedulares de la leucemia aguda mieloblástica M5 (LAM-M5) (monoblástica). (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)

En la tabla VII se resumen marcadores específicos de cada línea celular, que permiten una caracterización precisa de la mayoría de las leucemias mieloides.

Leucemias bifenotípicas

En casos poco frecuentes (5-10%) nos encontramos con leucemias bifenotípicas en las que los blastos expresan simultáneamente marcadores de dos líneas, o bilineales, o con dos subpoblaciones de blastos, una con marcadores linfoides y otra con marcadores mieloides. Se trataría de leucemias de células madre pluripotentes primitivas, capaces de diferenciación múltiple o de una expresión aberrante como consecuencia del proceso maligno. En 1995, el Europe-

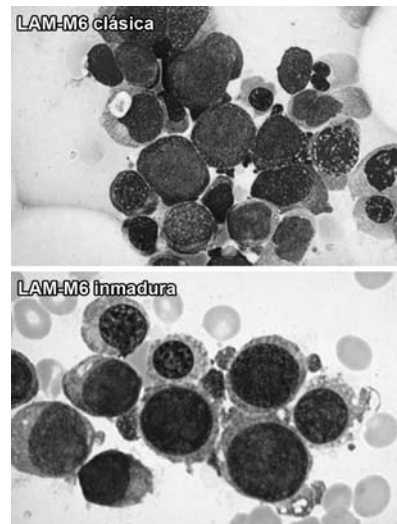


Fig. 12. Leucemia aguda mieloblástica M6 (LAM-M6). (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)

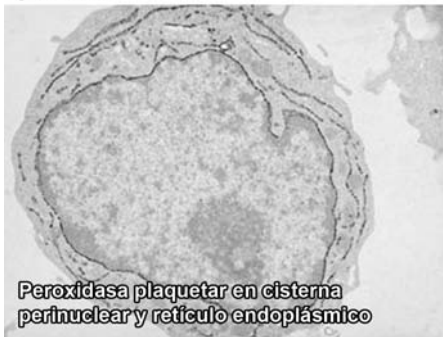
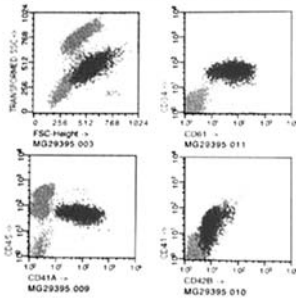


Fig. 13. Leucemia aguda mieloblástica M7 (LAM-M7). (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)

an Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) propuso un sistema de puntuación para la definición de estas leucemias (tabla VIII), de forma que cada marcador tiene un peso de entre 0,5 y 2, según su especificidad. Si la suma de la pun-

tuación de marcadores de linajes distintos es superior a 2, se considera bifenotípica.

Anomalías citogenéticas y moleculares

Las alteraciones citogenéticas, detectables en el 50% de las leucemias agudas mieloblásticas, han resultado ser definitivas para definir grupos pronósticos en los últimos años (véase capítulo 32). En la tabla IX pueden verse las anomalías cromosómicas específicas más frecuentes, así como su relación con los subtipos FAB y con trastornos moleculares de genes específicos.

Anomalías de pronóstico favorable

Están asociadas a buen pronóstico las leucemias con traslocaciones balanceadas que afectan a los CBF como la t(8;21), que se da preferentemente en pacientes jóvenes con M2, y la inversión del cromosoma 16 -inv(16)-, que define el subgrupo M4Eo. También es de buen pronóstico la t(15;17), típica de la leucemia aguda promielocítica o M3, cuyo modelo patogénico y su especial tratamiento se describen más adelante.

Anomalías de pronóstico intermedio

En alrededor del 40-50% de las leucemias agudas mieloblásticas *de novo* no se detectan anomalías cromosómicas por medio de técnicas citogenéticas convencionales. Es el gran grupo de las que presentan cariotipo normal, cuyo pronóstico se considera intermedio, por no decir indefinido. En este numeroso grupo es donde están siendo especialmente útiles los recientes hallazgos de

Tabla VII. Marcadores mieloides

Mieloide inmaduro	Granulocítico	Monocítico	Eritroide	Megacariocítico
HLA DR CD 34 CD117	Mieloperoxidasa CD33 CD13 CD15	CD33 CD13 CD14 CD11b	Glicoforina A Espectrina CD71 CD36	Glicoproteínas Plaquetarias: IIb CD41 IIIa CD61 CD42

anomalías subcitogenéticas, sólo detectables por técnicas moleculares, porque ayudarán a definir subgrupos de peor pronóstico que se beneficiarían de terapias más intensivas, sobre todo de trasplante alogénico.

También aquí se consideran la t(9;11) y las ganancias de cromosomas, como la trisomía 8, que con frecuencia se asocia a otras anomalías, y a veces aparece de forma secundaria por evolución clonal de la enfermedad.

Anomalías de pronóstico desfavorable

Son de muy mal pronóstico las leucemias agudas mieloblásticas que presenten un cariotipo complejo, definido como la presencia de tres o más anomalías cromosómicas, que no incluyan ninguna de las traslocaciones de pronóstico favorable.

Todo lo que suponga pérdida de material cromosómico es de mal pronós-

Tabla VIII. Sistema de puntuación del European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) para leucemias bifenotípicas

Puntuación	Linfoide B	Linfoide T	Mieloide
2	CD79a CD22 IgM Cit	CD3	Mieloperoxidasa
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD117 CD65
0,5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

Se llama "bifenotípica" si la puntuación, sumando dos linajes separados, es >2.

Tabla IX. Anomalías cromosómicas y su valor pronóstico en la leucemia aguda mieloblástica

Alteración cromosómica	Genes implicados	Clasificación del grupo Franco-Americano-Británico (FAB)	Clínica
Pronóstico favorable, leucemias CBF			
t(8; 21)(q22;q22)	<i>RUNX1/ETO</i>	M2	Bastones de Auer. Sarcoma granulocítico
t(15; 17)(q22;q12)	<i>PML-RARA-α</i>	M3	CID. Respuesta al tratamiento con ácido transretinoico
Inv(16)(p13;q22)	<i>CBFB-MYH11</i>	M4 Eo	Infiltración del sistema nervioso central
Pronóstico intermedio			
Cariotipo normal	Subclasificación génica (<i>FLT3, NPM1</i>)	No M3	Heterogénea
t(9; 11)(p22;q23)	<i>MLLT3-MLL</i>	M4-M5	Recién nacidos. Infiltración del sistema nervioso central. Coagulación intravasular diseminada
Alteraciones numéricas: -Y, +8,+11,+13,+21	Varios	No M3	Heterogénea
Pronóstico desfavorable			
Cariotipo complejo	Varios	No M3	Leucemias secundarias
Alteraciones numéricas: -7, -5	Varios	No M3	Leucemias secundarias
Cariotipo monosómico	Varios	Variable	Leucemias secundarias
Deleciones: del 7q, del 9q, del 20q, del 5q	Varios	Variable	Mejor pronóstico si aparece sola
t(6; 9)(p23;q34)	<i>DEK-NUP214</i>	Variable	Jóvenes
Alteración del MLL (11q23) t(6;11)(q27;q23) t(11;19)(q23;p13.1)	<i>MLL</i> <i>MLL-AF6</i> <i>MLL-ELL</i>	M4, M5	Hiperleucocitosis, infiltración extramedular. Exposición a I de TPII
t(3; 3) (q21;q26); inv(3)	<i>EVII</i>	M7	Trombocitosis. Anomalías de plaquetas

tico. Es muy frecuente la pérdida de cromosomas enteros, que afectan frecuentemente al 5 y al 7 (-5 y -7), y son características de las leucemias secundarias a tratamientos citotóxicos, la exposición a agentes químicos y la síndromes preleucémicos, todos ellos asociados a un pronóstico adverso. Recientemente, varios trabajos han destacado el pésimo pronóstico de lo que se define como "cariotipo monosómico", que consiste en la presencia de dos monosomías o de una monosomía y otra alteración.

A menudo las deleciones son parciales, en los mismos cromosomas del 5q, del 7q, del 9q, del 11, del 17, del 18 y del 20q. La del 5q como única anomalía puede ser de buen pronóstico cuando se presenta como mielodisplasia asociada a trombocitosis (véase capítulo 15).

Asimismo, son de mal pronóstico todas las leucemias agudas (LAL y LAM) que presenten anomalías del 11q, afectando al gen *MLL* en la banda 11q23, tanto si son deleciones como traslocaciones balanceadas, o si se detectan sólo por FISH o por PCR (*MLL-PTD*). La mayoría de estas leucemias son de estirpe monocitaria y de mal pronóstico, con tendencia a la afectación de órganos extramedulares, como el sistema nervioso central y la piel (fig. 11). Es notable que el gen *MLL* suele estar implicado en las leucemias secundarias a terapia previa con inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, VP-16 y VM-26).

Valor pronóstico de las anomalías subcitogenéticas

Finalmente, a este esquema se ha añadido en los últimos años el valor pronóstico de las anomalías moleculares, que son particularmente útiles para subcategorizar el gran grupo de las leucemias agudas mieloblásticas con cariotipo normal (tabla X).

Entre ellas las más frecuentes son:

- *Clase I*: alteraciones subcitogenéticas de la familia de los receptores de tirosina-cinasas, entre las que se encuentran el *FLT3*, *cKIT*, *JAK2* y *NRAS*.
- *Clase II*: alteraciones en genes que codifican factores transcripcionales que intervienen en la diferenciación, como son *CEBPA* y *MLL*.
- *Clase III*: alteraciones de genes reguladores del ciclo (*NPM1*).

Las más importantes por su frecuencia e impacto en las leucemias agudas mieloblásticas con cariotipo normal son:

- *Mutaciones del FLT3*. Es un receptor de tirosina-cinasas, que está presente en precursores hematopoyéticos normales. Aparece alterado mediante mutaciones puntuales en el dominio tirosincinasa (*FLT3TKD*) o duplicación en tándem del dominio yuxtamembranoso (*FLT3-ITD*) en el 25-35% de los casos con cariotipo normal. Su presencia confiere mal pronóstico a la enfermedad, con cariotipo normal, y empeora el pronóstico de los pacientes con traslocaciones favorables a las que tiende a asociarse.
- *Mutaciones del cKIT*. Es el receptor del factor de células madre, tipo tirosina-cinasa. Está alterado en el 11-48% de las leucemias CBF, a las que confiere mal pronóstico.
- *Mutaciones del NPM1 (nucleofosmina)*. Es una proteína acompañante (también llamada "chaperona") que regula las funciones del nucléolo, del ribosoma y del centrómero. Aparecen mutada en el 40-60% de los pacientes con

Tabla X. Anomalías genéticas moleculares en la leucemia aguda mieloblástica (LAM)

Tipo de anomalía/ Gen implicado	Funciones/mutaciones	Frecuencia/ valor pronóstico
Clase 1 <ul style="list-style-type: none"> • <i>FLT3</i> • <i>cKIT</i> • <i>NRAS</i> 	Receptor de tirosina-cinasas Mutaciones de tipo ITD o TKD Receptor del SCF de tipo tirosina-cinasa. Mutaciones en el exón 8 o 17 del Cr4q12 Regula señales de trasducción	25-35% de LAM-CN Desfavorable 5% en LAM <i>de novo</i> . Se asocia al 11-48% de leucemias CBF. Desfavorable 12-27% de LAM Pronóstico controvertido
Clase 2 <ul style="list-style-type: none"> • <i>CEBPA</i> • <i>MLL</i> 	Factor transcripcional, Cr 19 Factor transcripcional. Mutaciones de tipo PTD. Cr 11q23	11% en LAM-CN. Favorable. En el 5-11% en LAM CN Desfavorable. Se asocia a <i>FLT3</i> en el 30-40%
Clase 3 <ul style="list-style-type: none"> • <i>NPM1</i> 	Nucleofosmina. Proteína chaperona. Cr 5q35	45-63% en LAM-CN Se asocia a M4-5 y +8 Favorable si aparece sola Si se asocia a <i>FLT3</i> (40%) Desfavorable

CN: cariotipo normal; ITD: duplicación interna en tándem. PTD: duplicación interna en tándem;
SCF: factor de célula madre; TKD: alteración del dominio tirosincinasa.

leucemia aguda mieloblástica con cariotipo normal, y confieren un pronóstico favorable, salvo cuando se asocia a mutaciones del *FLT3* (40% de los casos), en los que esta mutación desfavorable determina el pronóstico.

- *Mutaciones del CEBPA*. Es un factor de transcripción fundamental en la hematopoyesis. Aparece mutado en el 11% de los casos con cariotipo normal y confiere buen pronóstico.

Clasificaciones integradas.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud

En un esfuerzo por integrar la información procedente de esta multitud de abordajes y categorizar su relevancia diagnóstica, clínica, pronóstica y terapéutica, se ha generado la clasificación de la OMS, que se expone simplificada en la tabla XI.

CUADRO CLÍNICO

Los diferentes tipos de leucemias agudas tienen muchos signos clínicos en común, derivados de dos hechos fisiopatológicos fundamentales: la insuficiencia medular y la infiltración de órganos (tabla XII).

En la mayoría de los casos, los sín-

tomas iniciales se presentan de forma aguda en personas previamente sanas y se asocian a un grave deterioro del estado general. En el 25% de las LAM puede darse una fase preleucémica de larga duración, especialmente en los pacientes de mayor edad o en los que desarrollan la leucemia después de recibir un tratamiento citotóxico.

Tabla XI. Clasificación de la leucemia aguda mieloblástica (LAM) de la Organización Mundial de la salud

Leucemia aguda mieloide con alteraciones genéticas recurrentes

- LAM con t(8;21)
- LAM con inv(16) o t(16;16)
- Leucemia aguda promielocítica con t(15;17)
- LAM con alteraciones del 11q23
- LAM con t(9;11)
- LAM con t(6;9)
- LAM con inv(3)
- Leucemia aguda megacarioblástica con t(1;22)
- LAM con *NPM1* mutado
- LAM con *CEBPA* mutado

Leucemia aguda mieloide con cambios relacionados con mielodisplasia

- Síndrome mielodisplásico previo
- Anomalía citogenética asociada a mielodisplasia
- Displasia multilineal

Neoplasia mieloide relacionada con terapia previa

Leucemia aguda mieloide, otras categorías

- LAM indiferenciada
- LAM con diferenciación mínima
- LAM con maduración
- Leucemia aguda mielomonocítica
- Leucemia aguda monoblástica/monocítica
- Leucemia aguda eritroide
- Leucemia aguda megacarioblástica
- Leucemia aguda basofílica
- Panmielosis aguda con mielofibrosis

Sarcoma mieloide

Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down

Neoplasia blástica plasmacitoide de células dendríticas

Leucemias agudas de linaje ambiguo

Tabla XII. Características clínicas de la leucemia aguda

Insuficiencia medular

- Anemia: debilidad, cansancio, palidez
- Granulocitopenia: tendencia a infecciones
- Trombocitopenia: diátesis hemorrágica

Infiltración de órganos

- Linfadenopatías especialmente en leucemia aguda linfoblástica (LAL)
- Esplenomegalia y hepatomegalia moderadas (LAL > leucemia aguda mieloblástica [LAM])
- Hipertrofia gingival, úlceras orales y anorectales (LAL, M4-M5)
- Infiltración neuromeningea (LAL, M4-M5)
- Dolor óseo, inflamación testicular, masa mediastínica por infiltración

Otras manifestaciones

- Coagulación intravascular diseminada (M3, M4, M5)
- Trastornos metabólicos
- Síndrome de leucostasis

Insuficiencia de la médula ósea

La acumulación progresiva de células leucémicas y la producción por las mismas de factores inhibidores de la hematopoyesis provocan una disminución de los precursores normales de las series eritroide, granulocítica y megacariocítica. Todo ello se traduce en el descenso de las cifras periféricas de hematíes, granulocitos y plaquetas con la aparición de síndrome anémico, susceptibilidad a infecciones y diátesis hemorrágica.

La susceptibilidad para contraer infecciones es especialmente frecuente y grave cuando la cifra de granulocitos es inferior a $0,5 \times 10^9/l$. En el desarrollo de la infección intervienen también las alteraciones del sistema inmunológico o la destrucción de las barreras cutáneo-mucosas a consecuencia de la quimioterapia o el uso de catéteres.

Entre las localizaciones más comunes de las infecciones en el momento del

diagnóstico se encuentran la piel, la faringe, las vías urinarias y los tejidos perirrectales, pero a medida que se prolonga la neutropenia aparecen infecciones más graves (neumonías, ileotiflitis, bacteriemias). En muchas ocasiones, la fiebre es el único signo de infección, debido a la falta de focalización clínica que conlleva la ausencia de leucocitos. Las más frecuente son las bacteriemias, pero también hay que descartar y cubrir empíricamente posibles infecciones por hongos (*Candida*, *Aspergillus*), virus (herpes simple y zóster) y otros agentes.

Las hemorragias en el paciente con leucemia aguda son fundamentalmente debidas a la trombopenia. Es habitual la existencia de hematomas espontáneos, púrpura petequiral, gingivorragias o epistaxis, y más raramente se desarrollan hemorragias digestivas y en el sistema nervioso central. La CID se asocia sistemáticamente a la leucemia promielocítica M3 (fig. 8), y puede provocar hemorragias cerebrales ful-

minantes (particularmente el subtipo M3 microgranular); también se asocia con frecuencia a las variantes M4 y M5.

Infiltración de órganos

La infiltración medular masiva por las células leucémicas puede ocasionar dolor óseo especialmente en los niños, en los que, unido al síndrome febril, puede simular una fiebre reumática. La presencia de adenopatías es más frecuente en la LAL (60%) que en la LAM (20%), siendo característica la presentación en forma de masa mediastínica en las LAL de células T (fig 4). Hay hepatomegalia y esplenomegalia moderadas en la mayoría de los pacientes con LAL (80%) y en una minoría de los que padecen LAM (30%), sobre todo en los subtipos monocitarios. La hipertrofia gingival (fig. 11), con úlceras orales y la infiltración de la piel (fig. 11), con úlceras dérmicas y anorrectales, son típicas de las LAM con componente monocítico.

La infiltración del sistema nervioso central se produce con frecuencia en las LAL y también en los subtipos M4 y M5 de la LAM (fig. 11). Las células neoplásicas invaden el espacio subaracnoideo, lo que suele ser asintomático en la mayoría de los casos u originar un síndrome meníngeo con cefaleas, náuseas, vómitos y papiledema. Más raramente pueden afectar al parénquima cerebral.

Las células leucémicas pueden infiltrar otros tejidos, como el pulmón, los ojos, la nasofaringe, hueso o los riñones, a veces en forma de masas que se denominan "sarcomas mieloides" o "granulocíticos", y son típicos de la LAM M2 con t(8;21). A veces preceden a la leucemia, pero en la nueva clasificación de la OMS se consideran leuce-

mia. En las LAL puede aparecer infiltración testicular en las recidivas.

Otras manifestaciones

Los pacientes con leucemia aguda pueden presentar síntomas generales como astenia, debilidad o pérdida de peso.

Cuando la cifra de blastos circulantes es muy alta, habitualmente por encima de $100 \times 10^9/l$ (leucemias hiperleucocíticas), puede producirse el denominado "síndrome de leucostasis", originado por la obstrucción e invasión de los vasos de la microcirculación por microagregados de células leucémicas, sobre todo en el sistema nervioso central y en los pulmones. La clínica es polimorfa, y puede instaurarse en forma de estupor y coma por hemorragia intracraneal, otras alteraciones neurológicas y/o insuficiencia respiratoria y hemorragia pulmonar. El síndrome de leucostasis requiere un tratamiento inmediato. En estos pacientes, la destrucción de los blastos *in vitro* y su consumo de oxígeno y glucosa pueden dar lugar a falsas hipoxemias, hipoglucecias e hiperpotasemias.

DATOS DEL LABORATORIO

Hemograma

Se observa anemia normocítica y normocrómica arregenerativa.

El número de leucocitos es muy variable: alto, normal o bajo, dependiendo del grado de expresión leucémica en la sangre periférica. En un mínimo porcentaje de pacientes (<10%), no se detectan blastos en el frotis sanguíneo (formas aleucémicas); pero lo habitual es que la mayor parte de los leucocitos sean formas blásticas inmaduras, con

escasos segmentados neutrófilos residuales. La neutropenia es constante y suele ser intensa ($<500/\mu\text{l}$).

La trombopenia habitualmente es muy grave (<20.000 plaquetas/ μl), sobre todo en la LAM. También pueden encontrarse anomalías morfológicas en las plaquetas, especialmente en la leucemia aguda megacarioblástica.

Estudio de coagulación

Como consecuencia de la fragilidad de algunos subtipos de células leucémicas, sobre todo en la leucemia aguda promielocítica y en las monoblásticas, se produce lisis intravascular y liberación de material procoagulante, que puede desencadenar un cuadro de CID (fig. 8), con consumo de factores de la coagulación (fibrinógeno, factor V, factor VIII), aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF y dímero D) y agravamiento de la trombocitopenia.

Parámetros bioquímicos

La lisis de las células leucémicas, que puede ser masiva tras la terapia de inducción, determina un incremento en la producción de ácido úrico y alteraciones electrolíticas, por lo que con frecuencia se encuentra hiperuricemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, a veces sintomáticas. En las leucemias agudas con componente monocítico está elevada la lisozima sérica, cuya excreción por el riñón provoca daño tubular renal, que cursa con hipopotasemia. La lactatodeshidrogenasa suele estar elevada.

Médula ósea

Aunque el estudio de la sangre periférica proporciona datos importantes y

a veces suficientes para el diagnóstico y la clasificación de una leucemia aguda, sobre todo si tiene una alta expresión blástica, es fundamental el estudio de la médula ósea para completarlo.

La médula ósea suele ser hiper celular y muestra una infiltración masiva por elementos blásticos monomorfos, acompañada de una marcada disminución de los precursores hematopoyéticos normales. Según la OMS, la presencia de un 20% de blastos se admite como criterio diagnóstico de leucemia aguda, umbral que es importante para hacer el diagnóstico diferencial con los SMD.

En casos aislados, la médula ósea puede ser hipocelular, aunque la mayoría de las células presentes serán leucémicas. También puede ocurrir que el aspirado medular sea muy dificultoso, por la existencia de mielofibrosis asociada (M7) o por empaquetamiento, y en esos casos es imprescindible la realización de una biopsia de médula ósea.

Punción lumbar

Al ser el sistema nervioso central un santuario para la infiltración leucémica, que a veces resulta silente, en todas las leucemias agudas debe realizarse siempre una punción lumbar en el momento del diagnóstico. Previamente, se debe descartar la presencia de hipertensión intracraneal y corregir los defectos de la hemostasia, si se precisa. En el líquido cefalorraquídeo se realizarán los estudios convencionales (glucosa, proteínas, citología y cultivos), e inmunofenotipo celular, ya que esta técnica identifica inequívocamente la presencia de blastos con fenotipo leucémico, que de esta forma se pueden detectar en mínima cuantía o distinguir de linfocitos normales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque debe sospecharse cuando existan manifestaciones clínicas sugerentes de insuficiencia medular, para establecer el diagnóstico de leucemia aguda es necesario descubrir un 20% o más de blastos leucémicos en la médula ósea, sangre periférica o infiltración por blastos mieloides de tejidos extramedulares. En la clasificación de la OMS, las leucemias mieloides con alteraciones citogenéticas específicas como la t(8;21), la inv(16), la t(16; 16) o la t(15; 17) se consideran LAM, independientemente del número de blastos. En términos generales, el diagnóstico es sencillo y se realiza mediante el estudio morfológico de extensiones de sangre periférica o de médula ósea teñidas con las técnicas habituales. Las tinciones citológicas y los estudios inmunológicos, cromosómicos y de biología molecular permiten tipificar con exactitud el subtipo de leucemia, según hemos expuesto previamente.

El diagnóstico diferencial más común ha de realizarse con:

- *Reacciones leucemoides.* En distintas infecciones o estados inflamatorios puede producirse una leucocitosis intensa con gran desviación izquierda y aparición de formas inmaduras en la sangre periférica. En contraste con las leucemias, en estas situaciones se ven progenitores mieloides intermedios (promielocitos, mielocitos, metamielocitos) y no suele acompañarse de anemia y trombopenia graves. En caso de duda, el aspirado medular dará el diagnóstico diferencial.
- *Infiltración de la médula ósea por metástasis de otras neoplasias.*

Las metástasis medulares de tumores sólidos o linfoma pueden confundirse con infiltración leucémica, que se distingue fácilmente mediante técnicas de citología o inmunofenotipo.

- *Aplasia medular.* Cursa con pancitopenia, pero no hay blastos y la médula ósea está vacía.
- *Síndromes mielodisplásicos.* La distinción entre estas entidades y la leucemia aguda mieloblástica es, en ocasiones, extremadamente difícil, ya que en ambos procesos hay displasia y blastos. El porcentaje de blastos en los SMD es inferior al 20%. Además, la presencia de alteraciones citogenéticas típicas de SMD (monosomías totales o parciales, sobre todo de los cromosomas 5 y 7) ayudan mucho al diagnóstico.

FACTORES PRONÓSTICOS

Las leucemias agudas son uniformemente mortales sin tratamiento. La supervivencia se cifra en semanas, aunque en algunos casos, que mantienen cierta diferenciación, como las LAM que proceden de SMD previos, un buen tratamiento de soporte puede prolongar la vida varios meses.

La terapia curativa actual está plenamente basada en la quimioterapia intensiva y en el trasplante de médula ósea, que, desde su desarrollo desde los años sesenta a los noventa del siglo xx, ha permitido supervivencias prolongadas, incluso curaciones, en hasta el 60% de los pacientes jóvenes.

Sin embargo, la experiencia clínica acumulada durante estos años, plenamente corroborada por los hallazgos patogénicos ya expuestos, indican que las leucemias agudas son sumamente heterogéneas y, por tanto, no pueden

ser todas tratadas de igual manera. Las diferencias en su patofisiología se traducen en diferencias clínicas, pronósticas y de respuesta a la terapia. Todo ello exige estratificar las leucemias agudas en diferentes categorías pronósticas para un tratamiento diferenciado o específico.

Los factores pronósticos pueden ser: 1) características clínicas de la enfermedad en el momento del diagnóstico: clínica de presentación, leucocitosis, infiltración extramedular; 2) características biológicas: citogenética y biología molecular, y 3) respuesta al tratamiento (tabla XIII).

El primer gran grupo está formado por una serie de características presentes en el momento del diagnóstico de la leucemia. La edad y el estado general son condiciones del huésped que determinan definitivamente la posibilidad de recibir tratamientos intensivos y, por tanto, la curabilidad de la enfermedad. La evolución a leucemia aguda de cualquier hemopatía previa o tras haber recibido tratamientos citostáticos presupone anomalías cromosómicas desfavorables y muy mala respuesta a la terapia. La mayor masa leucémica que indica la hiperleucocitosis o la infiltración extramedular (frecuente en algunas LAL y en LAM monocitárias) también indica necesidad de terapia más intensiva o específica del sistema nervioso central (santuario). Las leucemias más indiferenciadas o bifenotípicas también suponen peor pronóstico.

Ya se ha indicado el gran valor pronóstico que tienen las anomalías citogenéticas y moleculares.

Pero, de forma muy significativa, el tratamiento modula el impacto pronóstico de los factores anteriores, ya que muchos subtipos considerados desfavorables *a priori* lo eran por recibir un tratamiento inadecuado o insu-

ficiente y mejoraron sustancialmente su supervivencia cuando se trataron diferencialmente con protocolos más intensivos o específicos. Éste es el caso de la LAL-T infantil o de la LAL-L3 madura con t(8;14), que con protocolos adecuados tienen supervivencias que se aproximan a la de la LAL de riesgo estándar (antígeno común de la leucemia aguda linfoblástica [CALLA] positivo en niños). Entre las LAM, la demostración más clara es la LAM-M3, cuya supervivencia previa era del 60-65% con una mortalidad precoz muy importante complicada por la CID, y que actualmente con terapia con ATRA se cura en más del 95% de los casos.

TRATAMIENTO

Bases terapéuticas y criterios de respuesta

La quimioterapia intensiva es la base fundamental del tratamiento actual de la mayoría de las leucemias agudas (véase capítulo 23).

En el momento del diagnóstico, en fase visible, una leucemia conlleva una carga tumoral de más de 1 billón de células neoplásicas. La terapia debe ser capaz de eliminar no sólo la leucemia visible (remisión completa) sino también el clon leucémico al completo, incluyendo las células madre leucémicas, que invariablemente se reproducirán y conducirán a una nueva situación de leucemia visible (recidiva) si la erradicación es incompleta.

Por tanto, el tratamiento quimioterápico tiene dos objetivos bien definidos:

- Alcanzar la remisión completa.
- Eliminar la ERM, para evitar la recidiva leucémica.

Tabla XIII. Factores pronósticos adversos en las leucemias agudas

	Linfoblástica	Mieloblástica
Clínicos		
• Edad	<1 o >10 años en niños	>60 años
• Estado general	Malo	Malo
• Tipo evolutivo	CB de LMC	Secundaria a SMD, SMP, tratamiento
• Afectación	SNC, testículo	SNC, piel
• Leucocitosis	>50.000	>100.000
• Subtipo FAB	L2 y L3	M0, M4-5, M6-7
• Inmunofenotipo	ProB en niños, B madura	Mismos previos LA bifenotípica
Biología		
• Citogenética	t(9;22), t(8;14), t(4;11), t(11;14), t(1;19) e hipodiploidía	Cariotipo complejo, cariotipo monosómico, alteración de 11q, t(6;9), t(3;3) o inv(3)
• Alteraciones moleculares	<i>MLL</i> mutado	<i>FLT3</i> , <i>MLL</i> mutado y <i>DNMT3A</i> mutado
Respuesta al tratamiento	Lento	Lento

CB: crisis blástica; FAB: grupo Franco-Americano-Británico; LA: leucemia aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; SNC: sistema nervioso central; SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo.

Para lograrlo, el tratamiento se divide en dos fases principales (fig. 14) que se resumen a continuación.

Tratamiento de inducción

Es la quimioterapia inicial necesaria para lograr la remisión completa. Se denomina "remisión completa" a la ausencia de leucemia visible por morfología, junto con la recuperación de la hematopoyesis normal.

Entre los criterios de remisión completa se encuentran los siguientes:

- Ausencia de blastos en sangre y en la médula ósea (<5%) con presencia de hematopoyesis normal, con precursores de las tres series.
- Recuperación de los recuentos en sangre, con más de 1.500 neutrófilos/ μ l y más de 100.000 plaquetas/ μ l.

La remisión no implica curación, ya que puede quedar mucha masa tumoral aún tras la remisión completa, que desciende progresivamente con cada nueva tanda de quimioterapia.

Tratamiento posremisión

Está destinado a erradicar el resto de la clona leucémica.

Suele consistir en una serie de ciclos de tratamiento (4 a 8 días en que se reciben combinaciones de agentes quimioterápicos), que se siguen de una fase de aplasia, repitiendo otro ciclo de quimioterapia cuando se haya recuperado la hematopoyesis normal. Estas tandas repetidas de quimioterapia van disminuyendo gradualmente la masa leucémica restante, hasta conseguir la erradicación total de la EMR.

Se denomina "consolidación" al tratamiento administrado inmediatamente después de la inducción, generalmente similar en intensidad a ésta.

Se denominan "intensificaciones" a los tratamientos administrados tras la consolidación, que son más intensos que ésta (dosis más altas o combinaciones de más fármacos) para conseguir eliminar células leucémicas que hayan sobrevivido a la inducción y a la consolidación previas (por tanto, más resistentes).

Se denomina "mantenimiento" a un tratamiento en dosis bajas y continuado durante varios meses, que es útil en algunas leucemias, particularmente en la LAL, acabada una primera fase de citorreducción más enérgica.

En este sentido, el trasplante hematopoyético (véase capítulo 24) se debe considerar una forma de intensificación final, muchas veces necesario para erradicar la EMR. Todas las formas de trasplante implican la administración de un acondicionamiento previo, que es una intensificación quimioterápica máxima, que conlleva una mieloablación, a veces necesaria para erradicar la EMR, que se rescata con la infusión de progenitores alogénicos o autólogos. Además, el trasplante alogénico ayuda a la erradicación final de la clona leucémica por medio de un efecto inmune beneficioso, el del injerto contra la leucemia.

Otro aspecto a considerar es la terapia local dirigida a los santuarios, como el sistema nervioso central o las gónadas, donde el tratamiento sistémico no llega bien.

El tratamiento de soporte es clave para el éxito de la terapia de las leucemias y requiere una infraestructura adecuada, así como un equipo de profesionales experimentados. Incluye, principalmente, la transfusión

apropiada de hemoderivados (concentrados de hematíes y plaquetas), la prevención y el tratamiento de las infecciones, así como la corrección de las anomalías metabólicas que puedan producirse. Una descripción detallada del mismo se realiza en el capítulo 23.

Leucemia aguda linfoblástica

El tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica supone uno de los éxitos más tempranos de la quimioterapia moderna y logra, especialmente en niños, unos porcentajes de remisión completa superiores al 90% con un 70% de los pacientes libres de enfermedad (y probablemente curados) a los 5 años. Sin embargo, es una enfermedad heterogénea con diferentes subgrupos que muestran una respuesta variable a la quimioterapia y, aunque a continuación se expondrá la estructura genérica del tratamiento, la estrategia terapéutica actual se individualiza según los factores pronósticos, sobre todo la edad (infantil o de adultos), el subtipo inmunológico y la genética.

De este modo, pueden evitarse efectos tóxicos innecesarios en los pacientes de riesgo estándar, sin comprometer los resultados y, de otro lado, intensificar el tratamiento en los pacientes de alto riesgo para aumentar las remisiones y evitar recidivas.

La leucemia linfoblástica es sensible a varios fármacos, por lo que se usan diversas combinaciones de los mismos. Es obligatorio el tratamiento profiláctico de los santuarios, en particular del sistema nervioso central.

En la leucemia aguda linfoblástica, a diferencia de la mieloblástica, se ha demostrado la utilidad del tratamiento de mantenimiento.

Tratamiento de inducción

La combinación básica es la asociación de vincristina, prednisona y L-asparaginasa, que se administra a lo largo de 4 semanas. En los grupos de alto riesgo se asocia daunorubicina y otros fármacos. Con este esquema, más del 90% de los pacientes entran rápidamente en remisión completa, siendo la lentitud en la respuesta o la persistencia de EMR detectable por inmunofenotipo o citogenética uno de los factores pronósticos adversos más relevantes.

Profilaxis del sistema nervioso central

La meningitis leucémica es la forma de recaída de hasta el 60% de los niños con leucemia aguda linfoblástica si no reciben profilaxis del sistema nervioso central. La quimioterapia sistémica atraviesa mal la barrera hematoencefálica, por lo que se constituye un santuario donde los blastos leucémicos permanecen intactos, se reproducen localmente y, eventualmente, generan una recaída generalizada.

La profilaxis del sistema nervioso central se debe efectuar de forma rutinaria en esta entidad, y consiste en inyecciones intratecales seriadas de metotrexato o, en algunos protocolos más intensivos, con una combinación de metotrexato, citarabina e hidrocortisona (triple terapia intratecal), que comienza ya durante la inducción. En este contexto, se han empezado a utilizar con buenos resultados formas liposomales de citarabina.

La irradiación craneal se ha abandonado como forma de profilaxis, debido a sus efectos adversos a largo plazo en el desarrollo intelectual y en el aprendizaje, sobre todo en niños.

Tratamiento posremisión

Una vez alcanzada la remisión completa, se continúa con terapia de consolidación e intensificación durante los 4-6 meses siguientes. En la leucemia aguda linfoblástica existen multitud de protocolos distintos que combinan, en diversas formas y dosis, los fármacos útiles (agentes alquilantes como la ciclofosfamida, antimetabolitos como el metotrexato o la citarabina en altas dosis, epidopodofilotoxinas como el VP-16 y el VM-26, y corticoides) para adaptarlos al riesgo diferencial de cada situación. Acabada esta fase más intensiva, se pasa a un tratamiento de mantenimiento con metotrexato intramuscular semanal y mercaptopurina oral, que suele durar 2-3 años.

En los niños de riesgo estándar se pueden conseguir curaciones del 80% con una inducción y una consolidación no muy intensivas, con unos 2 años de mantenimiento suave.

Por el contrario, los protocolos para los casos de mayor riesgo intensifican mucho el tratamiento de los primeros meses, aumentando el número de fármacos y sus dosis, tanto en la inducción como en las fases de consolidación e intensificación, y se siguen de un mantenimiento que periódicamente se intensifica con algún ciclo de altas dosis de quimioterapia combinada. Con este esquema general de tratamiento (tabla XIV), los resultados en niños de alto riesgo se acercan a los de bajo riesgo (65-70% de curaciones).

El tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas de línea B madura (tipo Burkitt) requiere un manejo similar al del linfoma Burkitt, con una consolidación a base de bloques intensivos repetidos que contengan combinaciones de dosis altas de metotrexato, ciclofosfamida y citarabina, así como terapia intratecal frecuente.

Tabla XIV. Esquema de tratamiento general de la leucemia aguda linfoblástica

<p>Inducción (4-6 semanas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vincristina: 1,5 mg/m² i.v./semanal • Prednisona: 60 mg/m² oral/día • L-asparaginasa: 30.000 U/m² i.m./10 días
<p>Profilaxis neuromeningea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metotrexato: 12 mg/m² i.t./5-10 dosis
<p>Consolidación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combinaciones variables y en bloques alternantes de: <ul style="list-style-type: none"> – Metotrexato, vincristina, ciclofosfamida, citarabina, daunorubicina, VP-16 y VM-26, tioguanina, mercaptopurina, corticoides
<p>Tratamiento de mantenimiento (2-3 años)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-mercaptopurina: 60 mg/m² oral/diario • Metotrexato: 15 mg/m² i.m./semanal
<p>i.m.: intramuscular; i.t.: intratecal; i.v.: intravenoso.</p>

Los resultados son siempre peores en adultos que en niños, incluso con factores pronósticos similares. Existe una tendencia creciente a tratar a estos adultos jóvenes con protocolos intensivos infantiles, consiguiendo entonces resultados equivalentes. Sin embargo, muchos adultos no tan jóvenes no aguantan la densidad de dosis de estos protocolos. Además, en general, en los adultos la enfermedad es intrínsecamente de peor pronóstico, ya que muchos casos (25%) son Filadelfia positivos, y son comunes las leucemias bifenotípicas o con cariotipos adversos.

La leucemia aguda linfoblástica Filadelfia positiva exige protocolos específicos, en los que se combina quimioterapia intensiva con la administración continuada de imatinib mesilato o, en investigación, dasatinib, con resultados esperanzadores. Aun así el pronóstico con quimioterapia es pésimo, con supervivencias prolongadas no superiores al 20%, por lo que en los casos Filadelfia positivos, tanto en adultos como en

niños, está indicado el trasplante alogénico en primera remisión, tras la inducción y la consolidación.

Otras leucemias agudas linfoblásticas con citogenética adversa, o con respuesta lenta a la quimioterapia y persistencia de EMR tras la inducción/consolidación, también pueden ser consideradas candidatas a intensificación con trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera remisión completa, indicación que se basa en una predicción de la supervivencia sin trasplante no superior al 25%.

El trasplante idealmente debe ser alogénico, de hermano con *locus* del antígeno de histocompatibilidad (HLA) idéntico, y, si no se dispone de él, de donante no emparentado compatible. En el caso de la leucemia aguda linfoblástica es recomendable utilizar radioterapia corporal total en el acondicionamiento, ya que es muy eficaz en esta enfermedad, y optimiza la erradicación leucémica en el sistema nervioso central. Está restringido a pacientes jóvenes (no

mayores de 60 años en hermanos y algo más jóvenes en no emparentados) y conlleva una mortalidad tóxica del 20-30%. Sin embargo, aumenta la curabilidad de la LAL de alto riesgo con la primera remisión completa al 40-60%.

Tratamiento de las recidivas

La leucemia puede recidivar en la médula ósea o en localizaciones extramedulares. Hasta el 80% de los pacientes con recaída medular logran una segunda remisión completa con el mismo tratamiento de inducción.

El tratamiento posremisión debe ser quimioterapia intensiva y es recomendable repetir la neuroprofilaxis. El pronóstico depende del momento de la recaída; si ésta acontece durante los primeros 18 meses, la remisión suele ser breve y es prácticamente inevitable una posterior recidiva; si, por el contrario, la recaída ocurre tras haber finalizado el tratamiento de mantenimiento, pueden lograrse supervivencias prolongadas en el 25-40% de los niños afectos.

En los adultos, el pronóstico es uniformemente fatal una vez que se produce la recaída, y hay que considerar el trasplante de progenitores hematopoyéticos, siempre que exista donante. Las indicaciones precisas del trasplante se analizan en el capítulo 24.

La leucemia meníngea es la forma más frecuente de recaída extramedular en la leucemia aguda linfoblástica. El tratamiento consiste en inyecciones intratecales de triple quimioterapia, que pueden asociarse a irradiación craneal. En los varones es también habitual la recidiva testicular, por lo que algunos protocolos incluyen la realización de biopsia testicular al final de la terapia de mantenimiento. El tratamiento de elección es la irradiación local. Tras la recaída extramedular, existe un alto ries-

go de recidiva generalizada, lo que hace imprescindible la repetición completa del tratamiento sistémico.

Leucemia aguda mieloblástica

Tratamiento de inducción

Los fármacos más efectivos en la leucemia aguda mieloblástica son la citarabina y las antraciclinas (daunorubicina o idarubicina), que forman la base del tratamiento de inducción. El esquema más utilizado incluye la asociación de citarabina durante 7 días e idarubicina durante 3 días (esquema 3 x 7; tabla XV). Tras uno o dos ciclos de esta combinación, el 60-85% de los pacientes entran en remisión completa.

Algunos grupos recomiendan la adición de etopósido (VP-16) al esquema 3 x 7 en las leucemias con componente monocítico (M4-M5).

Tras la terapia de inducción se produce una aplasia profunda y duradera (3-5 semanas), que se asocia a una alta morbimortalidad (10-15%), especialmente por complicaciones infecciosas. La toxicidad aumenta mucho con la edad o con la comorbilidad del paciente, particularmente cardiopatía, neuropatía o hepatopatía previa. Este periodo requiere unas medidas de soporte intensivo, como las transfusiones de hemoderivados, medidas higiénicas y de aislamiento, antibioterapia empírica de amplio espectro, vigilancia microbiológica y uso de factores de crecimiento hematopoyético, que deben realizarse en una unidad especializada (véase capítulo 23).

Tratamiento posremisión

Una vez obtenida la remisión completa, se prosigue con un ciclo de con-

Tabla XV. Tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica

Inducción

- Citarabina 100-200 mg/m² en perfusión continua durante 7 días
- Idarubicina: 12 mg/m² i.v. durante 3 días

Posremisión

- Consolidación:
 - Igual que en etapa de inducción
- Intensificación (2-3 ciclos)
 - Citarabina 3 g/m² i.v./12 h durante 3-8 días
 - Mitoxantrona: 8-12 mg/m² i.v. durante 3 días
 - VP-16 100 mg /m² i.v. durante 4 días

solidación igual a la inducción, seguido de dos o tres ciclos de intensificación, que deben incluir citarabina en dosis intermedias (4-8 dosis de 0,5-1 g/m²) o altas (6-12 dosis de 3 g/m²), asociado a mitoxantrona, VP-16 o Amsacrina. De nuevo, estas terapias se siguen de aplasias de 3-5 semanas de duración, que requieren atención especializada.

Precisamente, se ha comprobado que estas aplasias repetidas son necesarias para poder ir erradicando la masa leucémica, según el esquema general de la figura 14. En la leucemia aguda mieloblástica, al contrario que en la linfo-

blástica, el mantenimiento no suele ser efectivo, ya que dosis bajas y prolongadas de quimioterapia no previenen la recaída en la mayoría de los casos.

La incidencia de leucemia neuromeningea en la leucemia aguda mieloblástica es mucho menor que en la linfoblástica, y se han descrito preferentemente en las variantes M4 y M5. Habitualmente se presenta en el contexto de una recaída sistémica y su tratamiento es la terapia triple intratecal. La profilaxis neuromeningea se aplica de forma variable, pero es recomendable en estos subtipos.

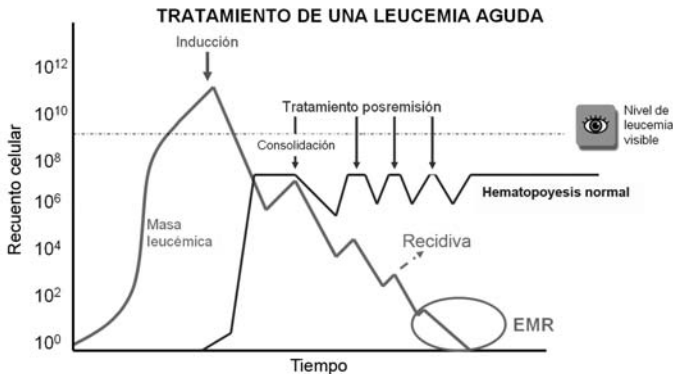


Fig. 14. Curva de respuesta a la terapia en una leucemia aguda. EMR: enfermedad mínima residual.

La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo con quimioterapia es muy variable, oscilando entre el 25% y el 60% de los pacientes. Los mejores resultados se obtienen en aquéllos con factores de buen pronóstico, que son las leucemias CBF (t(8;21) e inv(16), o en las de cariotipo normal mieloblásticas con *NPM1* o *CEBPA* mutado, sin otras alteraciones de alto riesgo, leucemias en las que con el uso de ciclos repetidos de altas dosis de citarabina se obtiene un 60-65% de supervivencia a largo plazo en jóvenes.

En el resto de los tipos, un alto porcentaje de pacientes acaba por recaer, siendo la duración media de la remisión inferior a 2 años.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un tratamiento antileucémico muy eficaz, que conserva la indicación en la primera remisión completa en cualquier leucemia aguda mieloblástica, que no pertenezca al grupo de riesgo favorable citogenético anteriormente mencionado. Con el TPH alogénico de hermano o donante no emparentado compatible se pueden conseguir supervivencias a largo plazo del 40-60% en pacientes jóvenes sin comorbilidades en el momento del procedimiento. La mortalidad tóxica es elevada (15-25%), y el riesgo de recidiva, del 20-30%. Una alternativa debatida es el trasplante autólogo en pacientes sin donante familiar. Los resultados no parecen mejorar los de la quimioterapia intensiva con dosis altas de citarabina.

Tratamiento de recidivas

Los pacientes que recidivan tras la quimioterapia tienen muy mal pronóstico, con una supervivencia mediana inferior a los 6 meses. En estos casos, la indicación del trasplante hematopoyético alogénico es clara. Se puede con-

seguir hasta un 30% de remisiones duraderas con el TPH alogénico en segunda remisión.

Tratamiento de pacientes mayores y de leucemia aguda mieloblástica secundaria

En los pacientes mayores de 65 años, el tratamiento quimioterápico descrito es mucho menos efectivo y conlleva una alta morbimortalidad, que se correlaciona con la edad, y, sobre todo, con la comorbilidad del paciente. Además, biológicamente, la mayoría de las leucemias agudas mieloblásticas de las personas mayores exhiben anomalías citogenéticas de alto riesgo y/o son secundarias a SMD, SMP o a terapias previas.

Estas leucemias agudas mieloblásticas secundarias no responden a la quimioterapia estándar, y los porcentajes de remisión completa son del 35-45%, que suelen ser de corta duración. Por este motivo, en estos subgrupos de pacientes es especialmente importante la individualización de la terapia.

Es generalmente reconocido que los pacientes mayores con cariotipo complejo (más de cinco anomalías cromosómicas) no alcanzan la remisión completa y no deben ser tratados con quimioterapia intensiva. Por el contrario los pacientes mayores pero con buen estado general y sin comorbilidades importantes, con citogenéticas intermedias o favorables, pueden beneficiarse de una terapia similar a la de los más jóvenes.

Por tanto, cada paciente debe plantearse individualmente. Las alternativas de tratamiento abarcan desde la terapia de soporte con hemoterapia y cuidados generales, a la inclusión del paciente en protocolos de investigación con fármacos nuevos, como los agentes hipometilantes (decitabina y

azacitidina), nuevos alquilantes (como la clofarabina), inhibidores de tirosinasa (de *FLT3* o *cKIT*) o anticuerpos monoclonales (anti-CD33).

Tratamiento de la leucemia aguda promielocítica

El descubrimiento de la patofisiología de la leucemia promielocítica y las posibilidades de tratamiento que ha abierto es uno de los hitos más importantes de la terapia oncológica de los últimos 25 años.

La leucemia aguda promielocítica era un leucemia mieloblástica particularmente mortal al inicio, debido a las complicaciones derivadas de la CID, con supervivencias a largo plazo de un 40-50%. El tratamiento con ATRA se inició a finales de los años ochenta y se desarrolló durante la década siguiente con una notable participación del Programa para el Estudio de la Terapéutica de la Hemopatía Maligna (PETHEMA). Se trata de un derivado de la vitamina A, un retinoide, el ATRA, que se puede administrar fácilmente por vía oral. Inicialmente, se administraba diariamente durante toda la inducción combinado con la quimioterapia estándar de inducción, que, en diversos estudios sucesivos, se fue minimizando hasta quedar reducida a dosis repetidas de una antraciclina (generalmente idarubicina) durante los primeros días de la inducción y ATRA oral diario durante 30-45 días. Con esta inducción se consiguen cifras de remisión completa cercanas al 95%, con poca toxicidad y control de la CID.

Posteriormente, la consolidación continúa con ATRA oral, a lo que se añaden algunas dosis de antraciclinas. En sucesivos estudios del PETHEMA, se comprobó que la citarabina podía omitirse sin comprometer los resultados, y

que, al contrario que en otras leucemias agudas mieloblásticas, en la promielocítica el mantenimiento con metotrexato y Mercaptopurina más ATRA intermitente durante 1-2 años es útil y consolida los excelentes resultados. Con este tipo de protocolos la supervivencia a largo plazo de los pacientes con esta entidad es del 85-95%.

Sin embargo, siguen produciéndose algunas muertes precoces y recidivas, y se han identificado como factores de riesgo la edad avanzada, leucocitosis en el momento del diagnóstico o CID. En estudios recientes se ha encontrado que el 35-45% de los pacientes con leucemia aguda promielocítica tienen mutaciones del *FLT3*. La presencia de esta mutación se asocia a los otros factores de riesgo mencionados, particularmente en la variante microgranular (M3 variante), que es de peor pronóstico. No obstante, muchos pacientes con esta mutación mantienen altas tasas de curabilidad, por lo que su repercusión es controvertida.

Los pacientes definidos como de alto riesgo por leucocitosis se benefician de añadir citarabina en la inducción o consolidación. En estos casos también se recomienda hacer profilaxis del sistema nervioso central.

Las recidivas de esta enfermedad responden muy bien al trióxido de arsénico, que por sí sólo consigue remisiones moleculares, que se pueden consolidar haciendo un trasplante autólogo en segunda remisión completa. Dada la eficacia del trióxido de arsénico, se está estudiando su combinación con ATRA para mejorar el tratamiento inicial, con excelentes resultados.

Por tanto, hoy en día la leucemia aguda promielocítica resulta ser una enfermedad curable con más de un 90% de posibilidades, con una terapia muy poco tóxica y altamente específica.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

*Por el Dr. J. M.^a Moraleda,
Dr. F. Hernández †

Introducción. Clasificación. Etiopatogenia. Leucemia mieloide crónica. Leucemia neutrofilica crónica. Leucemia eosinofilica crónica. Mastocitosis.

INTRODUCCIÓN

El término “síndromes mieloproliferativos crónicos” incluye un grupo de neoplasias clonales íntimamente relacionadas que comparten las siguientes características:

- La célula diana de la alteración clonal es la célula tronco o célula *stem* mieloide y, por tanto, existe afectación de las líneas granulocítica-monocítica, eritroide y megacariocítica.
- Inicialmente, todas presentan una proliferación incrementada y maduración de las tres líneas en la médula ósea y sangre periférica (panmielosis), aunque con predominio específico de una línea en cada enfermedad concreta.
- Suelen cursar con esplenomegalia y, en menor grado, hepatomegalia, ocasionadas por el secuestro celular y por el desarrollo de hematopoyesis extramedular.
- Son enfermedades crónicas, con una historia natural larga, que en

el curso de su evolución pueden sufrir una progresión a fases más aceleradas, que terminan en fallo medular debido a mielofibrosis o se transforman en leucemia aguda. En la fase de transformación surgen alteraciones genéticas adicionales, aumento de la esplenomegalia, alteraciones en la morfología y recuentos celulares con aparición de formas blásticas. A veces existe solapamiento entre ellas, lo que puede dificultar el diagnóstico.

Los síndromes mieloproliferativos (SMP) son enfermedades que afectan a los adultos entre los 50 y los 70 años de edad, y su incidencia oscila entre 6-10 casos por cada 100.000 habitantes/año.

CLASIFICACIÓN

Durante décadas, los SMP se han clasificado según las características fenotípicas y de la proliferación celular predominante, considerando las siguientes entidades:

- Leucemia mieloide crónica (LMC): proliferación granulocítica.
- Policitemia vera (PV): proliferación eritroide.
- Trombocitemia esencial (TE): proliferación megacariocítica.
- Mielofibrosis primaria (MFP): proliferación megacariocítica asociada a proliferación fibroblástica reactiva.

Actualmente, se admite la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2008), que incorpora los recientes hallazgos citogenéticos y moleculares, que han permitido la discriminación entre ellas y la incorporación de otras entidades nosológicas (tabla I).

ETIOPATOGENIA

Los SMP carecen de etiología conocida, aunque se han relacionado algunos casos con la exposición a radiaciones ionizantes y determinados solventes orgánicos.

La teoría patogénica actualmente admitida acepta considerar los SMP como panmielopatías clonales, es decir, que como consecuencia de un estímulo oncogénico se produce la transformación maligna y posterior

expansión clonal de una célula troncal hematopoyética pluripotente CD34+.

La naturaleza monoclonal (origen en una célula, que por divisiones sucesivas da lugar a una progenia o clon de células hijas) de estas y otras hemopatías malignas ha sido demostrada merced al estudio de las isoenzimas de la gluco-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), cuyo gen estructural se localiza en el cromosoma X. Las mujeres heterocigotas poseen genes diferentes en cada cromosoma X, con lo que los dos tipos de isoenzima de la G6PD (A y B) se expresarán en las células de su sangre y de sus tejidos. Se entiende, por tanto, que si las células tumorales de una mujer heterocigota sólo muestran un tipo de G6PD, es que han surgido de un solo progenitor que contiene dicha isoenzima. Éste es el caso en los SMP, en los que hematíes, granulocitos y plaquetas exhiben un tipo de isoenzima (A o B), mientras que el resto de las células somáticas tienen las dos (A y B). Estos hallazgos ponen de manifiesto no sólo la monoclonalidad de la proliferación sino también su origen en una célula progenitora común a las tres series.

Bajo el punto de vista patogénico, son de enorme relevancia las anomalías citogenéticas y moleculares que afectan a los SMP, particularmente la t(9;22) en

Tabla I. Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas (Organización Mundial de la Salud, 2008)

- Leucemia mieloide crónica, BCR-ABL positiva
- Leucemia neutrofilica crónica
- Policitemia vera
- Mielofibrosis primaria
- Trombocitemia esencial
- Leucemia eosinofílica crónica
- Mastocitosis
- Neoplasias mieloproliferativas, inclasificables

la LMC, y en el resto, las mutaciones del gen JAK2, del gen del receptor de la trombopoyetina (*c-MPL*), del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*PDGFR*), *FGFR1* y *KIT* (véase capítulo 32). Las mutaciones del JAK2 se dan en más del 90% de los pacientes con PV y en el 50% de aquellos con TE y mielofibrosis, mientras que la t(9;22) es característica de la LMC como analizaremos más abajo. Todas estas aberraciones determinan una ventaja proliferativa del clon patológico sobre los progenitores hematopoyéticos normales, a los que desplazan progresivamente. Por último, hay que destacar que el clon neoplásico tiene una gran inestabilidad genética, por lo que puede dar lugar a subclones con alteraciones secuenciales del cariotipo y comportamiento biológico progresivamente anómalo.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por hiperplasia mieloide con un gran aumento en la cifra total de leucocitos y granulocitos, y por la existencia del cromosoma Filadelfia (Ph¹). La historia natural de la enfermedad, sin tratamiento, está dividida en dos o tres fases: una fase crónica inicial o indolente, que dura una media de 3-4 años, en la que existe diferenciación hematopoyética con producción de granulocitos maduros funcionales; inevitablemente la enfermedad evoluciona hacia una fase de aceleración, en la que existe una pérdida progresiva de la capacidad de diferenciación celular, para desembocar en una leucemia aguda terminal o fase blástica, en la que las células blásticas inmaduras se acumulan en la médula ósea, en la sangre y en otros tejidos.

En algunos casos no existe la fase de aceleración intermedia y los pacientes pasan directamente de la fase crónica a la crisis blástica.

La LMC fue la primera neoplasia en la que se descubrió la asociación con una anomalía genética adquirida. El estudio molecular de esta alteración citogenética permitió descubrir la base patogénica de la enfermedad, y diseñar la primera molécula enfocada a una diana molecular, el imatinib, que ha abierto una nueva era en la terapia antitumoral.

Epidemiología

La LMC es el SMP más frecuente, representa el 15% de todas las leucemias humanas; afecta por igual a los dos sexos y se da con más frecuencia en la quinta y sexta décadas de la vida. Su incidencia anual es de 1-2 casos por cada 100.000 habitantes.

Patogenia: el cromosoma Filadelfia

La presencia de una anomalía cromosómica específica, el cromosoma Ph¹, y el estudio de las isoenzimas de la G6PD han establecido que la LMC es una enfermedad clonal, que resulta de la transformación maligna de una célula progenitora pluripotencial hematopoyética. Puesto que dichas anomalías están presentes en los granulocitos, los monocitos, la serie roja, los megacariocitos y linfocitos, la LMC es considerada un trastorno de la célula *stem* pluripotencial más inmadura (UFC-LM).

El cromosoma Ph¹ es un cromosoma 22 disminuido de tamaño a consecuencia de un intercambio de material genético o traslocación recíproca con el

cromosoma 9, designándose en términos citogenéticos como t(9;22) (q34; q11). Gracias a las técnicas de biología molecular, hoy conocemos que el punto de rotura del cromosoma 22 es altamente específico y está restringido a una pequeña región de 5,8 kilobases (kb) dentro del gen *BCR*, denominada "M-BCR" (*major-breakpoint cluster region*), mientras que el punto de rotura en el cromosoma 9 es variable. El material genético intercambiado incluye el protooncogén *ABL*, situado inicialmente en el cromosoma 9 que se desplaza al cromosoma 22 (fig. 1). El resultado de la fusión del gen *ABL* con las secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) residuales del gen *BCR* situado en el brazo largo del cromosoma 22 es

la creación de un nuevo gen quimérico (el gen *BCR-ABL*), que se transcribe en un ácido ribonucleico (ARN) mensajero anormal de 8,5 kb y éste a su vez codifica la síntesis de una proteína de fusión de 210 kb (la proteína *BCR-ABL*, p-210), con actividad tirosina-cinasa que no responde a la regulación normal y está permanentemente activada. Esta activación tirosina-cinasa constitutiva es responsable a su vez de la activación de otras vías de transducción de señales al núcleo celular, que son determinantes en la adquisición del fenotipo leucémico en la LMC, caracterizado por el aumento de la proliferación celular, la reducción de la adhesión celular al estroma y la disminución de la apoptosis (fig. 1).

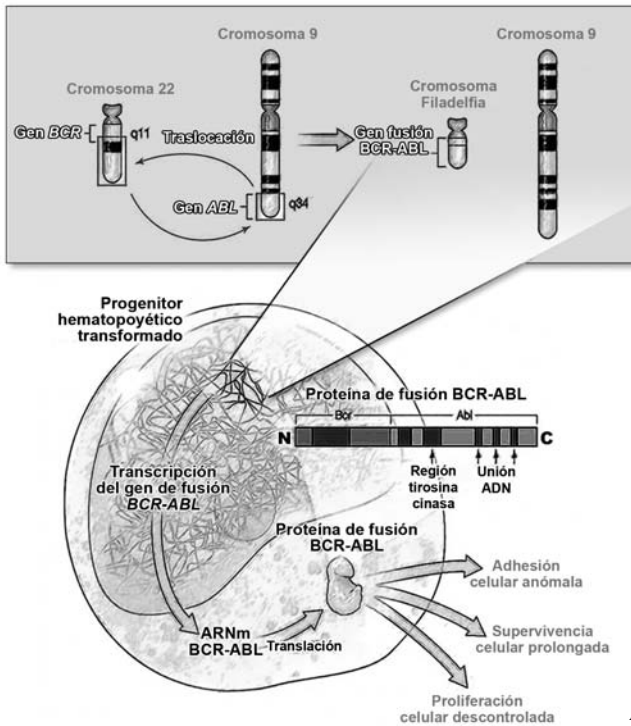


Fig. 1. Patogénesis de la leucemia mieloide crónica. Formación del cromosoma Filadelfia y de la proteína de fusión *BCR-ABL*, que fosforila segundos mensajeros, responsables del fenotipo maligno de la célula. ADN: ácido desoxirribonucleico; ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

El conocimiento de este mecanismo patogénico ha tenido una enorme trascendencia para el desarrollo de fármacos dirigidos contra la diana molecular de la enfermedad, como el imatinib, que bloquea la actividad tirosina-cinasa, y es considerado uno de los mayores adelantos terapéuticos de la Medicina moderna.

El lugar de rotura en el gen *BCR* puede influenciar el fenotipo de la enfermedad. En la mayoría de los casos se produce en la región M-*BCR*, abarcando los exones 12-16, lo que da lugar a la proteína p-210. Más raramente el punto de rotura ocurre en la región μ -*BCR*, abarcando los exones 17-20, y esto ocasiona la codificación de una proteína de fusión de mayor tamaño, p-230. Los pacientes con esta proteína de fusión presentan una maduración neutrofílica y/o trombocitosis más prominentes. Cuando el punto de rotura se produce en la m-*BCR* (*minor-breakpoint*

cluster region) que abarca los exones 1-2 del gen *BCR*, la proteína de fusión es de menor tamaño, p-190, y con frecuencia se asocia a la leucemia aguda linfoblástica Ph¹ positiva. La m-*BCR* también puede darse en la LMC, y estos casos se asocian a monocitosis absoluta y pueden simular una leucemia mielomonocítica crónica (véase capítulo 15).

Se ha sugerido un modelo patogénico escalonado (fig. 2), en el que un estímulo neoplásico provocaría la mutación de una célula germinal pluripotente con la adquisición del cromosoma Ph¹. Los trastornos moleculares ocasionados por la traslocación cromosómica determinan una alteración del comportamiento biológico celular, que se traduce en una ventaja proliferativa del clon de los progenitores Ph¹ positivos sobre los normales Ph¹ negativos. Los primeros, en su expansión progresiva, invaden la médula ósea, el bazo y el hígado, produciendo

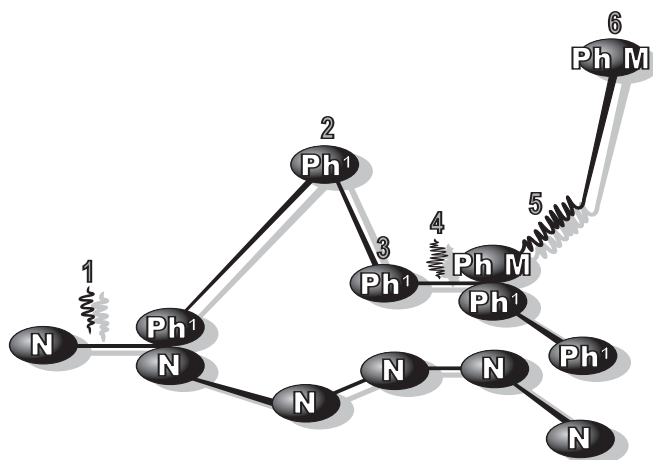


Fig. 2. Esquema evolutivo de la leucemia mieloide crónica: ¹Mutación de los clones normales (N) y adquisición del cromosoma Filadelfia (Ph¹). ²Expansión del clon Ph¹ y diagnóstico de la fase crónica. ³Efecto del tratamiento. ⁴Otra mutación provoca la aparición de subclones con anomalías citogenéticas y moleculares múltiples (Ph M). ⁵Fase de aceleración. ⁶Crisis blástica.

los síntomas clínicos. La proliferación anómala afecta sobre todo a los progenitores determinados hacia la línea granulocítica, que, inicialmente, retienen su capacidad de diferenciación y maduración; de ahí que en la fase crónica se produzca un gran incremento de la masa de granulocitos maduros.

Tras un periodo de tiempo variable, el clon maligno sufre nuevas mutaciones, que se manifiestan por la aparición de alteraciones citogenéticas añadidas al cromosoma Ph¹, que ocasionan nuevas anomalías moleculares como la activación del gen *p-53*, *RAS*, *MYC* o *AML1*, entre otros. Paralelamente se aprecia una pérdida de la capacidad de diferenciación y maduración, con la consiguiente acumulación de células leucémicas inmaduras en la médula ósea, en la sangre periférica y en otros órganos. Esta leucemia aguda terminal o crisis blástica puede presentarse de forma abrupta, aunque en la mayoría de los casos es de aparición progresiva (fase acelerada).

La crisis blástica es de estirpe mielóide en el 70% de los pacientes y linfoide en el 20-30%, lo que supone una evidencia más del origen clonal de la LMC en una célula *stem* pluripotencial.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad suele presentarse de forma insidiosa, con un síndrome anémico progresivo o astenia, anorexia, sudación nocturna, pérdida de peso y otros síntomas de hipermetabolismo. En ocasiones, el cuadro inicial es una tumoración abdominal con sensación de saciedad precoz, plenitud posprandial o dolor en el hipocondrio izquierdo, causadas por el aumento masivo del bazo.

Los dolores óseos generalizados, expresión de la proliferación leucémi-

ca, son frecuentes. El aumento de la masa granulocítica en pacientes con leucocitosis mayor de $300 \times 10^9/l$ puede dar lugar a fenómenos de leucostasis, con trastornos visuales, síntomas neurológicos, pulmonares o priapismo. De igual modo, el acelerado catabolismo celular ocasiona eventualmente cólicos renales o artritis gotosa, por depósito de ácido úrico.

En contraste con las leucemias agudas, los pacientes con LMC rara vez presentan infecciones o hemorragias, aunque esto puede ocurrir en los pacientes que se diagnostican en crisis blástica sin un periodo previo detectado de fase crónica.

Actualmente, hasta en el 20-40% de los casos, la enfermedad se descubre accidentalmente al realizar un hemograma de control y detectar leucocitosis en un individuo asintomático.

Las características más relevantes en la exploración física son la palidez cutáneo-mucosa y la existencia de esplenomegalia, habitualmente grande y proporcional al grado de leucocitosis. En bastantes casos, llega hasta la fosa ilíaca y sobrepasa la línea umbilical. El bazo suele ser firme y no doloroso. El hígado también suele estar aumentado de tamaño; por el contrario, son raras las adenopatías. En el 75% de los pacientes, la palpación selectiva de la parte inferior del esternón es dolorosa. Los casos que cursan con leucocitosis extremas (leucostasis) muestran dilatación de las venas retinianas y hemorragias con una típica área blanca central.

Las fases de aceleración o transformación blástica se suelen acompañar de síntomas de insuficiencia medular (anemia y/o trombopenia), deterioro del estado general y aumento de la esplenomegalia.

Datos biológicos

Sangre periférica

- Leucocitosis, con cifras de $50-500 \times 10^9/l$ (mediana en torno a $100 \times 10^9/l$), a expensas de granulocitos de morfología normal, en todos los estadios de maduración (no existe hiatus). En el frotis predominan los neutrófilos segmentados, los cayados y los mielocitos, aunque también se observan abundantes metamielocitos, promielocitos y algunos mieloblastos, estos últimos en porcentaje inferior al 10% (fig. 3). En el recuento celular, la aparición de un doble pico de segmentados y cayados, y de mielocitos, con un menor número de metamielocitos, es sumamente característico de la LMC. No hay rasgos displásicos significativos.
- La basofilia absoluta es un hallazgo constante y típico de la LMC; también hay eosinofilia absoluta y más raramente monocitosis, aunque la cifra de monocitos en este último caso no suele superar el 3% del recuento porcentual.

- Inicialmente suele existir una leve anemia normocítica y normocrómica, que posteriormente se agrava, en relación con el grado de insuficiencia medular.
- Trombocitosis. Puede llegar hasta $1.000 \times 10^9/l$. Se advierte en la mitad de los casos y está constituida por plaquetas dismórficas y gigantes; desaparece en estadios avanzados de la enfermedad, ya sea por insuficiencia medular o por hiperesplenismo.

Médula ósea

El aspirado medular es típicamente hipercelular, con una marcada hiperplasia granulocítica a expensas, como en la sangre periférica, de mielocitos y de elementos maduros, aunque están representados todos los estadios de diferenciación. También se aprecia basofilia y eosinofilia. Los precursores eritroides están proporcionalmente disminuidos (relación mielo-eritroide $>20:1$). Los megacariocitos están aumentados y suelen tener un tamaño más pequeño del normal (megacariocitos enanos), con núcleos hipolobulados. El número de blastos es usualmente inferior al 5% en la fase crónica. En la

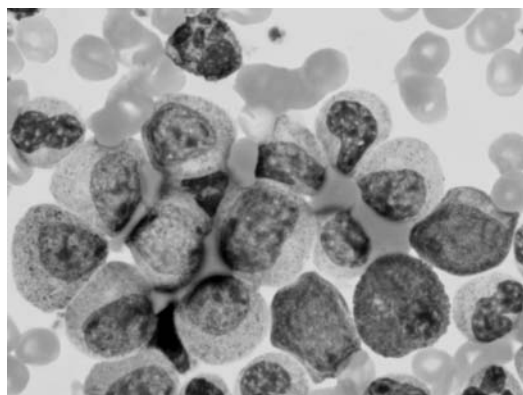


Fig. 3. Morfología en sangre periférica. Se observan abundantes mielocitos, cayados, neutrófilos, eosinófilos y un blasto.

biopsia ósea puede observarse un cierto grado de fibrosis hasta en el 30% de los pacientes en el momento del diagnóstico. No es rara la presencia de histiocitos azul marino, o células pseudo-Gaucher, como consecuencia del acúmulo de detritus por la excesiva destrucción celular. Sin embargo, los depósitos de hierro medular están descendidos.

Otros datos

- La fosfatasa alcalina granulocítica está disminuida o ausente en más del 90% de los pacientes.
- La vitamina B12 sérica, la capacidad de fijación de la misma, el ácido úrico y la lactatodeshidrogenasa están elevados. El colesterol está bajo. Todo ello como expresión del aumento del recambio celular.
- El estudio citogenético convencional mostrará la existencia del cromosoma Ph¹ en el 90-95% de los pacientes. Los casos restantes pueden tener traslocaciones variantes que involucren a otros cromosomas, además de a los cromosomas 9 y 22, o tener una traslocación críptica del 9q34 y 22q11.2, que no se puede identificar por la citogenética convencional. En estas ocasiones es útil la técnica de hibridación *in situ* fluorescente, aunque tiene menos sensibilidad que los estudios moleculares (véase capítulo 32).
- El estudio molecular mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa servirá para detectar el ARN quimérico BCR-ABL. Este estudio es positivo en la mitad de los casos en los que no se detecta la t(9;22) por técnicas citogenéticas. Ambas técnicas son imprescindibles, como más adelan-

te veremos, para el control de esta entidad y el seguimiento de la enfermedad residual.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico resulta evidente en la mayoría de los casos, tras la historia clínica, la exploración física, el hemograma y sobre todo, tras observar con detalle una buena extensión de sangre periférica y realizar el recuento leucocitario.

El examen de la médula ósea confirmará la hiperplasia mieloide; para un diagnóstico definitivo son claves el estudio citogenético (cromosoma Ph¹) y el molecular.

En función de estos hallazgos, se realizará el diagnóstico diferencial con los demás SMP (tabla II). Una importante leucocitosis con desviación a la izquierda (aparición de formas inmaduras) puede verse asociada a infecciones, neoplasias, enfermedades del colágeno o cirrosis fulminante. En ocasiones, estas leucocitosis pueden ser superiores a $50 \times 10^9/l$; son las llamadas "reacciones leucemoides". Contrariamente a la LMC, no cursan con esplenomegalia (salvo que ésta sea propia de la enfermedad de base), no hay basofilia, la fosfatasa alcalina granulocítica está elevada, y el cromosoma Ph¹, ausente.

Evolución. Fase acelerada. Crisis blástica

La mayoría de los pacientes con LMC se presentan en la fase crónica, durante la cual la enfermedad se controla fácilmente con el tratamiento; el paciente está asintomático y puede realizar una vida prácticamente normal. Sin embargo, tras un periodo de tiempo variable, el proceso sufre una

Tabla II. Diagnóstico diferencial de síndromes mieloproliferativos y reacción leucemoide

	LMC	PV	TE	MFP	Reacción leucemoide
Hemoglobina	↓	↑↑	N/↓	N/↓	N/N/↓
Leucocitos	↑↑	↑	↑	↓/↑	↑
Eosinofilia	+	+	+	+	0
Basofilia	++	+	+	+	0
Plaquetas	↑/N	↑	↑↑	↑/↓	N/↑
Bazo	↑↑	↑	N/↑	↑↑	0
Médula	Hiperplasia granulocítica	Hiper celular ↓ Fe	Hiper celular ↑↑ Megas	Hiper celular o fibrosis	Hiperplasia granulocítica
FAG	↓	N/↑	N/↑	N/↑	↑
Otros	Filadelfia BCR-ABL	↑ Masa eritroide JAK2 (95%)	Plaquetas 1.000 x 10 ⁹ /l JAK2, MPL	Dacriocitos Eritroblastos JAK2, MPL	Infección o neoplasia

FAG: fosfatasa alcalina granulocítica; LMC: leucemia mieloide crónica; MFP: mielofibrosis primaria; PV; policitemia vera; TE: trombocitemia esencial.

metamorfosis y da comienzo la fase de aceleración. Entre los hallazgos clínico-biológicos de esta fase cabe destacar:

- Pérdida de respuesta al fármaco utilizado para el control de la fase crónica (lo que es indicativo de la emergencia de clones resistentes).
- Aparición de fiebre inexplicada, dolores óseos generalizados o diátesis hemorrágica. Es habitual el incremento de la esplenomegalia, y no son raros los infartos esplénicos que cursan con dolor en el hipocondrio izquierdo irradiado al hombro, de características pleuríticas y un roce esplénico en la auscultación.
- Aumento de la basofilia (>20%) y de las células blásticas (≥10%) en la sangre periférica.
- Aparición de trombocitosis o trombocitopenia persistentes no relacionadas con el tratamiento.

- Aumento del porcentaje de blastos (≥10%) en la médula ósea, siendo aparente en muchos casos una fibrosis medular concomitante.
- El estudio citogenético muestra ahora alteraciones cromosómicas adicionales, tales como duplicación del Ph¹, isocromosoma 17, o trisomías del 8 y del 19. Estos cambios son expresión de las mutaciones del clon patológico inicial, y son el marcador más sensible y precoz de esta fase.

El resultado final en pocos meses de evolución de la fase acelerada es el deterioro progresivo del paciente y la proliferación difusa de células blásticas inmaduras en la sangre periférica y en la médula ósea, es decir, la transformación a leucemia aguda o crisis blástica, que es refractaria al tratamiento y determina la muerte. Hasta el 70% de las crisis blásticas son de estirpe meloi-

de, y el 20-30%, de estirpe linfoide. Las primeras pueden tener fenotipo de diferenciación granulocítica, monocítica, megacariocítica, eritroide o combinada entre los anteriores, y pueden coexpresar uno o más antígenos linfoides aberrantes. Este fenómeno también se produce en las crisis blásticas de estirpe linfoide, en las que los blastos suelen expresar antígenos de precursores B y más raramente de linfocitos T, pero también coexpresan antígenos mieloides. De hecho, hasta el 25% de las crisis blásticas cumplen criterios de leucemias de fenotipo mixto (véase capítulo 11).

Se admite que un paciente está en crisis blástica cuando la cifra de blastos es del 20% o mayor en el aspirado medular, o si en la biopsia ósea aparecen agregados focales de blastos (*clusters*) en áreas significativas.

La crisis blástica puede surgir bruscamente, sin fase de aceleración previa. Ocasionalmente, se inicia en tejidos

extramedulares (crisis blástica extramedular), como el ganglio linfático, hueso, piel y tejidos blandos o meninges, donde se aprecian masas de células blásticas denominadas "sarcomas granulocíticos", que posteriormente invaden la médula ósea.

Los criterios diagnósticos de fase acelerada y crisis blástica actualmente admitidos son los de la OMS, y se resumen en la tabla III.

Estos criterios se basan en la experiencia previa con pacientes sometidos a los tratamientos clásicos. Sin embargo, con las nuevas terapias con inhibidores de las tirosina-cinasas (ITK), tanto las características evolutivas, como las de las fases de transformación pueden resultar modificadas.

Pronóstico y tratamiento

Hasta hace una década, la estrategia terapéutica estándar de la LMC en

Tabla III. Leucemia mieloide crónica. Criterios de fase de aceleración y crisis blástica (Organización Mundial de la Salud)

Fase de aceleración. Aparición de cualquiera de los siguientes

- Leucocitosis $>10 \times 10^9/l$ y/o esplenomegalia persistente o en aumento que no responden a tratamiento
- Trombocitosis $>1.000 \times 10^9/l$ que no responde a tratamiento
- Trombocitopenia $<100 \times 10^9/l$ no relacionada con el tratamiento
- Basofilia $\geq 20\%$ en la sangre periférica
- Aparición del 10-19% de blastos en la sangre periférica o en la médula ósea
- Evolución citogenética clonal (aparición de anomalías citogenéticas adicionales al cromosoma Filadelfia (Ph¹)).

Los primeros cuatro criterios sugieren evolución de la fase crónica a la de aceleración, mientras que los dos últimos son sugerentes de evolución de la fase acelerada a la blástica.

Criterios de fase blástica o crisis blástica

- Blastos $\geq 20\%$ en la sangre periférica o en la médula ósea
- Infiltrados extramedulares de blastos
- Grandes focos de blastos (*clusters*) en la biopsia de médula ósea

fase crónica se basaba en la reducción de la masa granulocítica con hidroxiurea o agentes alquilantes. Con estos fármacos se lograba un notable aumento de la mediana de supervivencia (46 meses, frente a 30 meses sin tratamiento), aunque menos del 10% de los pacientes sobrevivían a los 10 años. Sin embargo, estos fármacos no eliminan el clon Ph¹, ni retrasan la inevitable evolución a la crisis blástica terminal (25% de los pacientes cada año a partir del primer año). La introducción de inmunomoduladores como el interferón alfa (IFN- α) incrementó significativamente la duración de la fase crónica, y la mediana de supervivencia a más de 60 meses, así como la supervivencia a 10 años hasta un 25%. Con el IFN- α se observaron por primera vez respuestas citogenéticas completas, aunque de escasa duración. El único tratamiento curativo era el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Con el alo-TPH se logra erradicar el clon neoplásico, y hasta hace poco

tiempo ha sido el tratamiento de elección en los pacientes con donante HLA compatible, y edad y estado general apropiados (véase capítulo 24).

Recientemente, el conocimiento de las alteraciones moleculares presentes en la LMC ha permitido el diseño de nuevos medicamentos como el imatinib y otros ITK, que han demostrado una extraordinaria eficacia en la LMC y han sustituido al alo-TPH como tratamiento de primera línea. Los ITK son los primeros medicamentos enfocados a una diana molecular y con ellos se ha iniciado una nueva era en la terapia antitumoral. El mecanismo de acción del imatinib se basa en el bloqueo del sitio específico de unión del trifosfato de adenosina (ATP) que tiene la oncoproteína BCR-ABL para fosforilar los sustratos con residuos tirosina. Al realizar este bloqueo, no se produce la fosforilación y se detiene la transmisión de señales responsables del comportamiento tumoral de la célula (fig. 4).

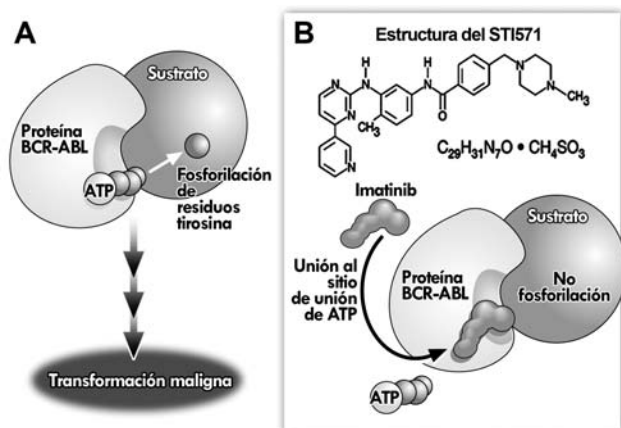


Fig. 4. A. La proteína BCR-ABL fosforila los residuos tirosina en el sustrato, activándolo. B. El imatinib bloquea el sitio de unión al trifosfato de adenosina (ATP) e impide la fosforilación del sustrato, bloqueando así el mecanismo patogénico de la transformación maligna.

El pronóstico de los pacientes con LMC ha mejorado sustancialmente con la introducción de los ITK. En el momento del diagnóstico pueden identificarse índices de riesgo como el de Sokal y el de Hasford, basados en la acumulación de datos clínicos de mal pronóstico, como la edad avanzada, el tamaño del bazo, una cifra alta de plaquetas o un elevado porcentaje de células blásticas (tabla IV). Pero el factor pronóstico más importante es la respuesta al tratamiento. En la tabla V se exponen los criterios actuales de respuesta al tratamiento, entre los que se encuentran la respuesta hematológica, la citogenética y la molecular, según la sensibilidad de las técnicas utilizadas para detectar la enfermedad. Resulta lógico deducir que primero se obtiene la respuesta hematológica, después la citogenética y, finalmente, la molecular. También que la respuesta molecular es de más calidad que la citogenética y esta última mejor que la hematológica. El objetivo teórico del tratamiento debería ser alcanzar la respuesta de más calidad lo más pronto posible.

La utilización apropiada de estas técnicas es fundamental para realizar el seguimiento de la enfermedad y llevar a cabo las modificaciones terapéuticas que procedan si existe falta de respuesta o progresión. En la tabla VI puede verse la secuencia de monitorización recomendada actualmente por el grupo internacional de la LMC.

Tratamiento inicial. Inhibidores de las tirosina-cinasas

Los pacientes con LMC en fase crónica tratados con imatinib en dosis de 400 mg/día obtienen una tasa de respuesta citogenética completa del 70-90%, una supervivencia global del 88% y una supervivencia libre de progresión del 93% a los 6 años. Además, a partir del tercer año de tratamiento, la tasa de progresión a fase acelerada o crisis blástica es inferior al 2%. En la tabla VII se resumen los criterios actuales de evaluación de la respuesta al imatinib. Los pacientes con mejor pronóstico son los que obtienen una respuesta citogenética completa durante

Tabla IV. Leucemia mieloide crónica. Factores pronósticos

- Anomalías cromosómicas asociadas al cromosoma Filadelfia (Ph1)

- Índices pronósticos de riesgo relativo de Sokal y de Hasford

(disponibles en: <http://www.icsg.unibo.it/rcalc.asp>)

– Sokal: se calcula con la siguiente fórmula:

$$0,116 \times (\text{edad en años} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{bazo} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{plaquetas} : 700)^2 - 0,563] + 0,087 \times (\text{blastos} - 2,10) \updownarrow$$

Valoración: bajo si <0,8/intermedio entre 0,8-1,2 / alto si >1,2

– Hasford: se calcula con la siguiente fórmula:

$$0,666 \text{ si } \geq 50 \text{ años} + (0,042 \times \text{bazo}) + 1,0956 \text{ si plaquetas } \geq 1.500 \times 10^9/l \\ + (0,584 \times \% \text{ blastos}) + (0,0413 \times \% \text{ eosinófilos}) + 0,20399 \text{ si basófilos } \geq 3\% \\ = \text{total} \times 100$$

Valoración: bajo si <780 / intermedio si >780 – ≤1.480 / alto si >1.480

**Tabla V. Leucemia mieloide crónica.
Criterios de respuesta al tratamiento**

Respuesta hematológica completa (RHC)

- Leucocitos $<10 \times 10^9/l$
- Plaquetas $<450 \times 10^9/l$
- Basófilos $< 5\%$ en la sangre periférica (SP)
- Desaparición de los mielocitos, promielocitos o blastos en la SP
- Bazo no palpable

Respuesta citogenética (RCG)

- Completa (RCGC): 0% Ph+ (ausencia de metafases Ph1)
- Parcial (RCGP): 1-35% Ph+
- Menor (RCGm): 35-65% Ph+
- Mínima (RCGmín): 65-95% Ph+
- Nula (RCGnul): $>95\%$ Ph+

Respuesta molecular (RM)

- Completa (RMC): BCR-ABL indetectable por QRT-PCR
- Mayor (RMM): % cociente BCR-ABL/ABL $<0,1\%$ en la escala internacional

QRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real de calidad adecuada (sensibilidad $>10^4$), en dos muestras de sangre consecutivas.

Tabla VI. Monitorización de la respuesta al tratamiento con imatinib

- Hematológica: en el momento del diagnóstico; luego cada 15 días hasta que se alcance la RHC; posteriormente cada 3 meses
- Citogenética: al diagnóstico a los 3 y a los 6 meses; luego cada 6 meses hasta RCGC; luego anualmente si no disponemos de QRT-PCR. Siempre que se sospeche fallo del tratamiento (resistencia primera o secundaria) o si aparecen citopenias no explicadas
- Molecular por QRT-PCR: cada 3 meses hasta RMM estable; luego cada 6 meses
- Análisis mutacional molecular: cuando exista respuesta subóptima o falta de respuesta, y siempre que haya que cambiar de tratamiento

RCGC: respuesta citogenética completa; RHC: respuesta hematológica completa; RMM: respuesta molecular mayor; QRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real.

el primer año de tratamiento, y un porcentaje muy elevado de ellos muestran también respuestas moleculares completas.

Con los ITK de segunda generación como el nilotinib o el dasatinib los resultados son aún mejores que con el imatinib y la tasa de progresión a fase

Tabla VII. Evaluación de la respuesta global inhibidores de las tirosina-cinasas

	Óptima	Subóptima	Fallo	Alarmas
Basal	--	--	--	Alto riesgo ACA/Ph+
3 meses	RHC ≥RCGm	no ≥RCGm	No RHC	--
6 meses	≥RCGP	<RCGP	RCGnul	--
12 meses	RCGC	RCGP	<RCGP	<RMM
18 meses	RMM	<RMM	<RCGC	--
Siempre	RMM estable o mejorando	Pérdida RMM mutaciones	Pérdida RHC Pérdida RCGC Mutaciones ACA/Ph+	ACA/Ph- ↑ BCR-ABL

ACA: anomalías citogenéticas adicionales; RCGC: respuesta citogenética completa; RCGm: respuesta citogenética mínima; RCGnul: respuesta citogenética nula; RCGP: respuesta citogenética parcial; RHC: respuesta hematológica completa; RMM: respuesta molecular mayor.

acelerada o crisis blástica es significativamente menor, por lo que ya se preconiza su uso en primera línea.

La causa más importante de fallo al tratamiento con ITK es la aparición de resistencias. La resistencia a los ITK es multifactorial, pero en la mayoría de los casos se deben a mutaciones que alteran los dominios de unión al ligando de la proteína BCR-ABL. Algunas mutaciones confieren resistencia al imatinib pero no a los ITK de segunda generación; sin embargo, la mutación T315I es indicativa de resistencia a todos los ITK y su aparición se considera un factor de mal pronóstico.

Los pacientes que durante el tratamiento con ITK hayan progresado a la fase acelerada o blástica o aquellos que desarrollen mutaciones T315I deben someterse a un trasplante alo-

génico de progenitores hematopoyéticos, si existe el donante y las condiciones apropiadas.

En los pacientes que sean diagnosticados en fase acelerada o fase blástica también está indicado el trasplante alogénico, con un tratamiento previo con ITK para reducir la masa tumoral. En la tabla VIII se expone un algoritmo de aproximación terapéutica según las diferentes fases de la LMC.

Los ITK deben tomarse de manera continuada, ya que la enfermedad reaparece al retirarlos, aunque la suspensión podría plantearse en los pacientes que alcancen una respuesta molecular completa de larga duración.

Los efectos secundarios más frecuentes del imatinib son los edemas, los calambres, la intolerancia digestiva, los dolores osteomusculares y la erup-

Tabla VIII. Leucemia mieloide crónica. Algoritmo de tratamiento

Fase crónica:

- Primera línea:
Inhibidores de las tirosina-cinasas: nilotinib o dasatinib si están disponibles, si no lo están tratar con imatinib.
- Segunda línea:
Si el tratamiento de primera línea ha sido imatinib: pasar a nilotinib o dasatinib
Si hay progresión a FA/FB: → alo-TPH
Si aparece mutación T315I: → alo-TPH
- Tercera línea:
Fallo a dasatinib o nilotinib: → alo-TPH

Fase acelerada y fase blástica: alo-TPH precedido por nilotinib o dasatinib

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

ción cutánea. Los ITK de segunda generación pueden producir citopenias y raramente trastornos de la conductividad cardíaca. El dasatinib se asocia a derrames pleurales y el nilotinib puede producir alteraciones de la lipasa y de las pruebas funcionales hepáticas.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El alo-TPH era el único tratamiento curativo de la LMC y, por tanto, ha sido el de elección hasta la aparición de los ITK. La utilización de dosis mioablativas de radioterapia y/o quimioterapia, seguidas de la infusión de progenitores hematopoyéticos de un donante sano HLA-compatible, permite la erradicación del clon Filadelfia y el restablecimiento de una hematopoyesis normal. Además, las células inmunológicamente competentes del donante ejercen un efecto inmune antileucémico, que elimina la enfermedad residual y previene la recaída. Los

resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico de hermano con HLA compatible indican que alrededor del 50% de los pacientes trasplantados en fase crónica están libres de enfermedad a los 15 años, mientras que en fases más avanzadas la supervivencia disminuye al 20%. En contraste, la tasa de recaídas en fase crónica está en torno al 20%, mientras que sube a casi el 40% en estadios más avanzados. Desafortunadamente, la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), debida fundamentalmente a la enfermedad del injerto contra el huésped crónica y otras complicaciones, es muy alta (40%). El European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ha desarrollado una puntuación, de acuerdo a factores con influencia pronóstica, que permite estimar el riesgo de MRT y que es útil a la hora de indicar el trasplante (tabla IX).

Las recaídas hematológicas tras el alo-TPH (reaparición de la fase crónica en la mayoría de los casos) vienen precedidas por el hallazgo de células

Tabla IX. Leucemia mieloide crónica. Factores de riesgo para el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (puntuación del European Group for Blood and Marrow Transplantation)

Factor de riesgo	Puntuación
Fase de la enfermedad	Fase crónica: 0 Fase acelerada: 1 Fase blástica: 2
Edad	<20 años: 0 20-40 años: 1 >40 años: 2
Tiempo desde el diagnóstico al TPH	<1 año: 0 >1 año: 1
Tipo de donante	Hermano HLA idéntico: 0 Otros: 1
Sexo del donante-receptor	Donante mujer/receptor varón: 1 Resto: 0

Riesgo bajo: 0 -2 puntos (17% MRT). Riesgo intermedio: 3-4 puntos (50% MRT).
Riesgo alto: 5-6 puntos (70% MRT).
HLA: antígeno mayor de histocompatibilidad; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante.

Ph1 en el cariotipo (recaída citogenética) y aún antes por la detección de BCR-ABL mediante técnicas moleculares (recaída molecular). La infusión de linfocitos del mismo donante es muy eficaz en esta situación, particularmente cuando se realiza en pacientes con recaída citogenética o molecular (véase capítulo 24).

El tratamiento previo con ITK no afecta negativamente a los resultados del trasplante, por lo que es aconsejable realizar un estudio familiar HLA en el momento del diagnóstico.

Recientemente los resultados del alo-TPH han mejorado con las nuevas terapias de soporte, y existen otras modalidades de trasplante (utilización de progenitores de sangre periférica o de acondicionamientos de intensidad

reducida), que permiten su realización en pacientes con comorbilidades y edades más avanzadas. Sin embargo, el alo-TPH ha quedado relegado como una indicación de segunda línea, dada la alta eficacia y la escasa morbilidad de los ITK (tabla VIII).

Otros fármacos útiles

La hidroxurea en dosis de 1-3 g/día se continúa utilizando sólo por cortos periodos de tiempo en los pacientes en los que no se pueden emplear los ITK. También es útil mientras se confirma el diagnóstico por técnicas citogenéticas o moleculares, así como para disminuir las leucocitosis extremas (200-300 x 10⁹/l); si bien en estos casos, el tratamiento de elección es la leucocitoafere-

sis por medio de separadores celulares, además de la hidroxiurea. El principal efecto secundario de este fármaco es la aparición de macrocitosis en los glóbulos rojos y megaloblastosis medular.

El IFN- α es una buena opción en las embarazadas, en las que los ITK están contraindicados, o en los pacientes de bajo riesgo en los que no se pueden administrar dichos fármacos a consecuencia de comorbilidades o tratamientos concomitantes.

Tampoco hay que olvidar la terapia de soporte. La mayoría de los pacientes se presentan con hiperuricemia o hiperuricosuria. Para evitar los problemas renales ocasionados por esta y otras alteraciones metabólicas debidas al exceso de destrucción celular, se debe indicar una buena hidratación, alcalinización de la orina y tratamiento con alopurinol (Zyloric® en dosis de 5 mg/kg/día).

LEUCEMIA NEUTROFÍLICA CRÓNICA

Es una enfermedad mieloproliferativa muy rara que se caracteriza por una leucocitosis con neutrofilia continuada en la sangre periférica e hiperplasia mieloide en la médula ósea a expensas de elementos neutrófilos maduros. El resto de las líneas es normal en número y morfología. La enfermedad se da en pacientes mayores de 60 años y cursa con hepatoesplenomegalia. También existe tendencia al sangrado cutáneo-mucoso en un tercio de los casos.

El diagnóstico se realiza por la aparición de leucocitosis mantenida ($\geq 25 \times 10^9/l$) con neutrofilia mayor del 80% y de hiper celularidad neutrofílica en la médula ósea sin aumento de blastos, ni fibrosis ni displasia, y hepa-

atoesplenomegalia. El diagnóstico requiere la exclusión de causas fisiológicas de neutrofilia como los procesos inflamatorios, infecciosos o tumorales (tabla X). Asimismo, es obligado excluir el resto de los SMP y los síndromes mielodisplásicos. El estudio citogenético es normal en el 90% de los pacientes y en el resto de los casos se han observado anomalías clonales como el +8, +9, +21, del(20q), del(11q) y del 12(p). La aparición del cromosoma Ph¹, JAK2 o las alteraciones del *PDGFR*, descalifica este diagnóstico y la incluye en el SMP correspondiente. Conviene recordar que hasta el 20% de los pacientes inicialmente diagnosticados de esta enfermedad luego tenían una neoplasia oculta, particularmente un mieloma múltiple, lo que indica la necesidad de realizar estudios continuados en el tiempo.

La enfermedad tiene un curso crónico, pero la supervivencia es variable, oscilando entre 6 meses y 20 años. Algunos pacientes evolucionan a mielodisplasia y leucemia aguda.

El tratamiento consiste en la administración de hidroxiurea o IFN- α a los pacientes con alto grado de mieloproliferación. El alo-TPH puede ser una opción en los afectados más jóvenes con signos de transformación.

LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÓNICA

La leucemia eosinofílica crónica (LEC) es una neoplasia mieloproliferativa de etiología desconocida en la que la proliferación clonal de progenitores eosinófilos determina un aumento persistente de eosinófilos en la médula ósea, en la sangre y en los tejidos periféricos.

El recuento absoluto de eosinófilos debe ser de $1,5 \times 10^9/l$ o mayor. Para

realizar el diagnóstico, es necesaria la evidencia de clonalidad de los eosinófilos o un aumento de blastos en la sangre periférica o en la médula ósea (<20%). Si es imposible probar la clonalidad de los eosinófilos por técnicas citogenéticas y/o moleculares, y no hay blastosis, pero sí hay daño tisular, se aconseja utilizar el término "síndrome hipereosinofílico idiopático"; si no hay daño tisular el término será "hipereosinofilia idiopática". La distinción entre estas enfermedades es difícil, por lo que su verdadera incidencia no está clara, aunque son raras (tabla X).

Los pacientes con LEC suelen presentarse con afectación del estado general, y es habitual la fiebre, la tos, la disnea, el angiodema, la mialgia, el prurito y la diarrea. La infiltración tisular de los eosinófilos y la liberación de

citocinas, enzimas y otras proteínas de sus gránulos son la base patogénica del daño de los tejidos, particularmente del corazón, de los pulmones, del sistema nervioso central, de la piel y del tubo digestivo. En el corazón, la infiltración eosinofílica puede ocasionar fibrosis endomiocárdica y cardiomiopatía restrictiva. Tampoco es rara la fibrosis valvular, que facilita la formación de trombos intracardiacos y de embolismos muy graves. Otras manifestaciones habituales son las alteraciones del sistema nervioso central y la neuropatía periférica, la clínica pulmonar derivada de los infiltrados a ese nivel y la sintomatología reumatoidea. Menos del 10% de casos están asintomáticos en el momento del diagnóstico, el cual se realiza al identificar la eosinofilia en un hemograma de control.

**Tabla X. Otras neoplasias mieloproliferativas
(Organización Mundial de la Salud)**

Leucemia neutrofilica crónica	Leucemia eosinofílica crónica
<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica: <ul style="list-style-type: none"> – Leucocitosis $\geq 25 \times 10^9/l$ – Neutrofilia $>80\%$ en SP – Mieloblastos $<1\%$ en SP • Medula ósea: <ul style="list-style-type: none"> – Hiperplasia neutrofilica – Mieloblastos $<5\%$ – Sin displasia ni fibrosis • Hepatoesplenomegalia • Exclusión de causas fisiológicas de neutrofilia (infección, inflamación, tumor) • Ausencia de cromosoma Filadelfia • Ausencia de reordenamientos PDGFR o FGFR1 • Sin evidencia de SMP o SMD 	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia $\geq 1,5 \times 10^9/l$ • Blastos en SP o MO $<20\%$ • Ausencia de inv(16) o t(16;16) u otra evidencia de leucemia aguda mieloide • Ausencia de cromosoma Filadelfia • Ausencia de reordenamientos PDGFR o FGFR1 • Sin evidencia de SMP o SMD <p>Si el paciente presenta eosinofilia pero no cumple estos criterios, el diagnóstico puede ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eosinofilia reactiva - Hipereosinofilia idiopática - Síndrome hipereosinofílico idiopático
<p>FGFR1: receptor 1 del factor de crecimiento de los fibroblastos; MO: médula ósea; PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas; SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo; SP: sangre periférica.</p>	

No existen anomalías citogenéticas o moleculares específicas de la LEC. El diagnóstico definitivo requiere la exclusión de todas las causas de eosinofilia reactiva (véase tabla XI, capítulo 10) y de eosinofilia secundaria a la liberación anormal de interleucina (IL) 2, IL-3, IL-5 o factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), por procesos linfoproliferativos T u otros tumores. También hay que descartar otras hemopatías malignas que cursan con eosinofilia, como otros SMP, síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas, con las que hay que realizar el diagnóstico diferencial.

La enfermedad tiene un curso clínico variable, con pacientes que viven estables durante décadas y otros casos que progresan rápidamente a leucemia aguda. Por tal motivo, el tratamiento óptimo de la LEC no está claramente definido. Las opciones terapéuticas disponibles son el IFN- α y el alo-TPH.

El tratamiento del síndrome hipereosinofílico incluye los esteroides, la hidroxiurea y el IFN- α .

Los recientes hallazgos en pacientes con eosinofilia de alteraciones citogenéticas específicas, que afectan a los genes que codifican para las cadenas alfa o beta del receptor del factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR- α o β) y del receptor 1 de factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR1), ha llevado a la OMS a considerar en su nueva clasificación, como un grupo aparte, las neoplasias linfoides o mieloides con eosinofilia que tengan estas anomalías genéticas:

- Neoplasias mieloides y linfoides con reordenamientos del gen *PDGFR- α* .
- Neoplasias mieloides con reordenamientos del gen *PDGFR- β* .

- Neoplasias mieloides y linfoides con anomalías del gen *FGFR1*.

Los reordenamientos del gen *PDGFR- β* en el cromosoma 5q33 son responsables de la activación constitutiva de la mitad β del *PDGFR* y se han detectado en pacientes diagnosticados previamente de LEC o leucemia mielomonocítica crónica. Las alteraciones del gen *PDGFR- α* en el cromosoma 4q12 se han encontrado en algunos casos diagnosticados de LEC y en casi la mitad de los pacientes diagnosticados de síndrome hipereosinofílico idiopático. Se han identificado anomalías del gen *PDGFR- α* y otras relacionadas con el *FGFR1* en leucemias agudas mieloides y linfoides T. En los pacientes con *PDGFR- α* suelen existir deleciones cromosómicas intersticiales en el cromosoma 4q12 que afectan al gen *FIP1L1* y al *PDGFR- α* , que son responsables de la codificación de una proteína de fusión *FIP1L1-PDGFR- α* con actividad tirosina-cinasa. La gran importancia de la detección de estas anomalías genéticas es su gran sensibilidad al imatinib, que es el tratamiento de elección.

MASTOCITOSIS

Este término define las proliferaciones neoplásicas clonales de mastocitos con mutaciones puntuales del gen *KIT*. La mastocitosis se caracteriza por la presencia de agregados multifocales compactos o infiltrados de mastocitos anómalos. La enfermedad es muy heterogénea e incluye desde lesiones en la piel que desaparecen espontáneamente hasta neoplasias altamente invasivas que provocan fallo multiorgánico y muerte precoz. La enfermedad se da a cualquier edad. La mastocitosis cutánea aparece

fundamentalmente en niños y se caracteriza por la presencia de lesiones maculopapulosas pigmentadas, que al contacto producen un gran prurito y urticaria debido a la liberación de histamina por los mastocitos (signo de Darier). La mastocitosis sistémica se caracteriza por la afectación de al menos un órgano extracutáneo con o sin implicación dérmica. Las manifestaciones clínicas son variables y derivadas de la liberación de histamina y otros mediadores químicos a la sangre, que pueden producir dolor abdominal, diarrea, hipotensión, síncope, taquicardia, sudoración profusa, sofocos o síntomas respiratorios. En la exploración física pueden existir hepatoesplenomegalia y adenopatías.

No es rara la aparición de anemia, leucocitosis y eosinofilia, y pueden

verse lesiones osteoescleróticas y osteolíticas en la pelvis y en huesos largos.

El diagnóstico es histológico y requiere la demostración de infiltración por mastocitos, con su morfología típica, positivas para CD117, CD2 y CD25. La triptasa sérica está elevada.

El pronóstico es bueno en las formas benignas, mientras que las invasivas sobreviven meses pese al tratamiento con quimioterapia. Deben evitarse los fármacos y otros agentes que provoquen la liberación de mediadores y, cuando ésta ocurra, emplear antihistamínicos e incluso esteroides o epinefrina en los casos más graves con anafilaxia.

La consideración extensa de esta enfermedad queda fuera de los objetivos de este capítulo.

POLICITEMIA VERA

***Por el Dr. J. M.^a Moraleda,
Dr. P. Rosique**

Introducción. Patogenia. Características clínicas. Hallazgos de laboratorio. Diagnóstico y diagnóstico diferencial. Tratamiento. Evolución y pronóstico.

INTRODUCCIÓN

La policitemia vera (PV) es un síndrome mieloproliferativo caracterizado por un aumento en la producción de glóbulos rojos (poliglobulia), lo que determina una elevación paralela de la hemoglobina (Hb) y el valor del hematocrito.

Su etiología es desconocida, aunque puede existir una cierta predisposición genética, y también se ha sugerido su relación con la exposición a radiaciones ionizantes y tóxicos ambientales.

La PV suele comenzar en la sexta década de la vida, aunque un pequeño porcentaje de pacientes son más jóvenes. Su incidencia anual oscila entre 1-3 casos por cada 100.000 habitantes, pero es inferior en determinadas zonas geográficas.

La enfermedad es de evolución lenta, y actualmente se reconocen tres estadios evolutivos: la fase prepolicitémica, la fase de estado y una fase acelerada o terminal.

PATOGENIA

Estudios de la enzima glucosa-6-fosfatasa deshidrogenasa han establecido que la PV es una neoplasia de origen clonal que afecta a la célula progenitora pluripotencial hematopoyética.

El incremento en la producción de glóbulos rojos es independiente del mecanismo fisiológico que regula la eritropoyesis y ocasiona un aumento de la masa eritrocitaria. Contrariamente a lo que ocurre en cultivos *in vitro* de médula ósea normal, los cultivos medulares de pacientes con PV presentan diferenciación eritroide (aparición de unidades formadoras de colonias eritroides grandes y abundantes [BFU-E] y pequeñas y escasas [UFC-E]), sin necesidad de añadir eritropoyetina. Por otra parte, el nivel plasmático de eritropoyetina está siempre disminuido en la PV, mientras que en otras causas de poliglobulia se encuentra normal o aumentado.

Actualmente se conoce que la ventaja proliferativa del clon patológico es debida a la mutación V617F en el

exón 14 del gen JAK2, que ocasiona la codificación de una proteína JAK2 con actividad tirosina-cinasa constitutiva, y que está presente en el 95% de los pacientes con PV y en el 50% de aquellos con otros síndromes mieloproliferativos. La mutación JAK2 V617F se ha detectado tanto en los precursores maduros como en las células progenitoras pluripotentes; por tanto, la ventaja proliferativa afecta no sólo a la línea eritroide sino también a la mieloide y a la megacariocítica. Sin embargo, el porcentaje de células mutadas varía según el síndrome mieloproliferativo, lo que explicaría la variabilidad entre ellos.

La proteína JAK2 es intracelular e interviene en las vías de señalización intracelular. En condiciones fisiológicas permanece desfosforilada sin que se transmita ninguna señal al interior celular. Cuando la eritropoyetina se une a su receptor (R-EPO) se produce una dimerización del receptor y la fosforilación de la proteína JAK2. Una vez activada, ésta activa a su vez una serie de

proteínas que intervienen en la cascada de señalización al núcleo celular, incluyendo factores de transcripción como la familia STAT, la vía PI3 K/Akt o la vía Ras/Raf/MAPK. Todas estas señales llegan al núcleo y favorecen la transcripción de genes que determinan un aumento en la proliferación celular. Cuando la proteína JAK2 alberga la mutación V617F, permanece fosforilada en ausencia de ligando, lo que da como resultado una activación continua de las vías de transmisión de señales. Como la mutación se produce en un progenitor hematopoyético indiferenciado, se origina un estímulo de las tres series, ya que la proteína JAK2 está implicada en la transmisión de señales de la eritropoyetina, del factor de crecimiento granulocítico (G-CSF) y de la trombopoyetina (fig. 1). Además de la mutación V617F, en un pequeño porcentaje de casos se han detectado otras mutaciones en el exón 12 del gen JAK2, con un significado patogénico similar.

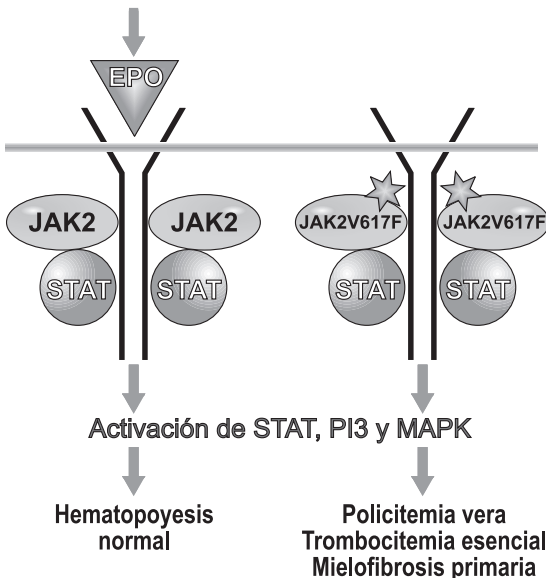


Fig. 1. La proteína JAK2 normalmente se activa cuando se une el ligando natural (eritropoyetina [EPO], trombopoyetina). La mutación JAK2 V617F determina una activación permanente de la transmisión de señales, sin necesidad de que se produzca la unión del ligando.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El comienzo de la enfermedad es insidioso y lento. Los hallazgos clínicos están ocasionados por el aumento de la masa eritrocitaria y, en consecuencia, síntomas de hipertensión y anomalías vasculares. Es frecuente el síndrome de hiperviscosidad, caracterizado por sensación de plenitud en la cabeza, cefaleas, mareos, visión borrosa, acúfenos, vértigo y parestesias. La hiperviscosidad y la hipervolemia ocasionan también disnea de esfuerzo, ortopnea y cansancio. No son raras las manifestaciones de metabolismo acelerado, como sudoración profusa, pérdida de peso y ataques de gota. El prurito, a menudo exacerbado tras un baño de agua caliente, es un dato muy significativo y frecuente. También pueden observarse síntomas de úlcera péptica. Estas dos peculiaridades clínicas se han relacionado con el aumento de basófilos y de histamina sérica.

Hasta el 20% de los pacientes presentan episodios trombóticos venosos o arteriales a lo largo de su evolución, y estos últimos son la complicación más importante. Las trombosis venosas profundas o los infartos de miocardio o cerebrales pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Los episodios trombóticos que se producen en territorios inusuales, como la trombosis mesentérica, la trombosis en territorio portal o esplénico y el síndrome de Budd-Chiari, deben hacer sospechar el diagnóstico de PV y pueden, incluso, anteceder a una fase abierta de la enfermedad. En algunos pacientes pueden producirse crisis de dolor intenso, quemazón y enrojecimiento en los pies y en las manos (crisis de eritromelalgia). Están producidas por oclusión de los pequeños vasos, y suelen darse con más

frecuencia en los pacientes con trombocitemia esencial (véase capítulo 14).

Las fenómenos hemorrágicos tampoco son infrecuentes y suelen afectar al tubo digestivo, a veces complicando un úlcus péptico, que, como hemos visto, es habitual en estos pacientes.

En la exploración física, es llamativa la rubicundez facial de los pacientes, lo que les da un aspecto de hombres rojos, no cianóticos, con sufusión conjuntival y dilatación de los vasos de la retina. En más de dos tercios de los pacientes se observa una moderada esplenomegalia y el hígado es palpable en la mitad de los casos.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Hemograma

- El recuento de glóbulos rojos suele ser superior a $6 \times 10^{12}/l$, la Hb, superior a 18 g/dl en los varones y a 16 g/dl en las mujeres, y el valor del hematocrito suele estar por encima del 54% y el 48%, respectivamente, aunque con frecuencia superan el 60%. Los hematíes son normocrómicos y normocíticos aunque, si existe déficit de hierro por sangrado, pueden ser microcíticos. Los reticulocitos suelen estar normales, o aumentados en caso de sangrado.
- Los leucocitos están moderadamente elevados ($11-12 \times 10^9/l$) a expensas de los neutrófilos y los basófilos.
- Existe una trombocitosis que oscila entre 400 y $800 \times 10^9/l$ en más de la mitad de los pacientes. Se han descrito anomalías cualitativas de las plaquetas como ausencia de la primera onda de la agregación inducida por la adrenalina.

Masa eritrocitaria o volumen total de globulos rojos

La determinación del volumen eritrocitario, o masa eritrocitaria, se realiza por medio de técnicas de radioisótopos utilizando el cromo 51. En la PV es característico el aumento de la masa eritrocitaria (eritrocitosis) al menos un 25% por encima de la media del valor normal. Los niveles suelen ser superiores a 36 ml/kg de peso en varones y a 32 ml/kg en mujeres. A efectos prácticos, se puede considerar que la masa eritrocitaria está por encima de estos niveles si el hematocrito es superior al 60%. Sin embargo, algunos autores consideran imprescindible la medida directa de la masa eritrocitaria para establecer un adecuado diagnóstico de PV y para diferenciarla de otros síndromes mieloproliferativos.

Médula ósea

Es característicamente hipercelular, con aumento de las tres líneas hemato-poyéticas (panmielosis), aunque es más prominente el aumento de los precursores eritroides y de los megacariocitos que presentan núcleos hiperlobulados y tienden a formar acúmulos cerca de las trabéculas óseas (fig. 2). El porcentaje de mieloblastos no está aumentado, y la tinción de reticulina es normal en el momento del diagnóstico, aunque va incrementándose conforme avanza la enfermedad. Los depósitos medulares de hierro están vacíos.

Otras pruebas

- La fosfatasa alcalina granulocítica (FAG) está elevada.
- Los niveles de ferritina suelen estar descendidos, por agotamiento de los depósitos de hierro.

- Aumento de la concentración sérica de vitamina B12 y de su capacidad de fijación.
- Ácido úrico y lactatodeshidrogenasa elevados.
- Niveles de eritropoyetina sérica disminuidos.
- Crecimiento de colonias eritroides *in vitro*, sin añadir eritropoyetina.
- Presencia de mutaciones en el gen JAK2 determinadas por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los criterios diagnósticos actualmente admitidos son los de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2008 que se exponen en la tabla I. Además del aumento de la Hb por encima de 18,5 g/dl en los varones y de 16,5 g/dl en las mujeres, los estudios clave para el diagnóstico son la presencia de la mutación JAK2 V617F, una cifra de eritropoyetina sérica disminuida y el crecimiento endógeno de colonias eritroides *in vitro*.

El diagnóstico diferencial se establece con otras causas de poliglobulia (tabla II), y resulta sencillo si se dispone de las técnicas adecuadas, ya que en la poliglobulia secundaria no se dan todos los criterios arriba indicados. Si no están disponibles dichas técnicas, se pueden establecer aproximaciones basadas en datos clínicos y otras pruebas más sencillas, que en la mayoría de los casos nos orientarán al diagnóstico (tabla III).

La poliglobulia secundaria (a hipoxia tisular o secreción inadecuada de eritropoyetina) es mucho más frecuente que la primaria o PV. Su diagnóstico diferencial suele ser claro, en la medida en que la clínica de la enfermedad

Tabla I. Criterios diagnósticos de la policitemia vera (Organización Mundial de la Salud, 2008)

Criterios diagnósticos mayores

- Hemoglobina (Hb) >18,5 g/dl en varones o >16,5 g/dl en mujeres, u otra evidencia de aumento del volumen eritrocitario
 - Hb o hematocrito por encima de percentil 99 según la edad
 - Hb >17 g/dl (varones) o >15 g/dl (mujeres) si el aumento es mantenido y de 2 g/dl por encima de los niveles basales en ausencia de tratamiento con hierro
 - Masa eritrocitaria >25% del límite superior de la normalidad
- Presencia de la mutación V617F del gen JAK2 u otra mutación funcionalmente similar

Criterios diagnósticos menores

- Biopsia de médula ósea hiperplasia prominente de las tres series
- Niveles de eritropoyetina sérica inferiores al rango de la normalidad
- Crecimiento endógeno de colonias eritroides *in vitro*

El diagnóstico se establece con la presencia de dos criterios mayores y uno menor, o el primer criterio mayor y dos menores

subyacente en las secundarias es evidente (bronquitis crónica, cardiopatías congénitas, tumores, etc.). Por otra parte, la disminución de la saturación arterial de oxígeno es concluyente de hipoxemia. Además, la cifra de leucoci-

tos y plaquetas no está elevada y no suele existir esplenomegalia.

Si la saturación de oxígeno es normal, la realización de una electroforesis de Hb, junto con la historia familiar, ayudará al diagnóstico de una hemo-

Tabla II. Causas de poliglobulia

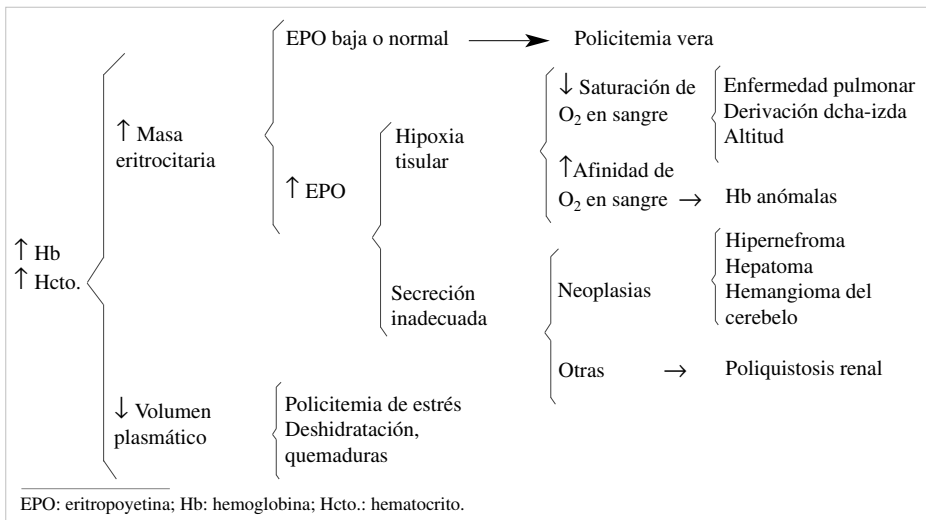


Tabla III. Enfoque diagnóstico de las poliglobulias

- Anamnesis: especial énfasis en hábitos (fumadores), estrés y problemas respiratorios
- Exploración: esplenomegalia
- Hemograma con plaquetas. Frotis
- Gasometría arterial
- Fosfatasa alcalina granulocítica
- Medulograma y biopsia ósea
- Electroforesis de hemoglobulina
- Ecografía renal y hepática
- Determinación de eritropoyetina sérica

globinopatía. Asimismo, una ecografía renal descartará la existencia de tumores o quistes en esa zona. El examen de médula ósea y la concentración de vitamina B12 sérica y su capacidad de fijación son útiles en los casos poco claros, así como la determinación de eritropoyetina sérica y de la mutación JAK2.

La policitemia relativa o eritrocitosis espúrea (masa eritrocitaria normal pero volumen plasmático disminuido) incluye un síndrome denominado "policitemia de estrés" o "síndrome de Gainsböck", que habitualmente cursa con una ligera elevación del hematocrito (54-60%). Se da en individuos de

mediana edad, obesos, levemente hipertensos, y con historia de cansancio, ansiedad y cefalea. Habitualmente son muy fumadores. Algunos autores postulan que, en los fumadores, el monóxido de carbono inhalado sería la causa de la enfermedad, al dar lugar a la producción de carboxihemoglobina, que dificulta la liberación de oxígeno, lo que, por otra parte, provoca la reducción del volumen plasmático. Como es de esperar, la supresión del tabaco soluciona la poliglobulia y da la clave del diagnóstico. En estos pacientes tampoco existe leucocitosis, trombocitosis ni esplenomegalia.

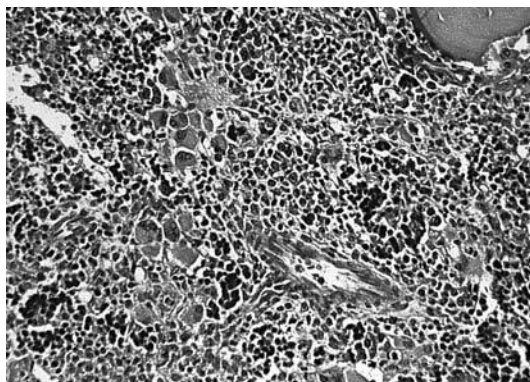


Fig. 2. Médula ósea de policitemia vera, en la que se aprecia una gran hiperplasia celular con acúmulos de eritroblastos y megacariocitos.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es disminuir la masa eritrocitaria y mantener unas cifras hemoperiféricas normales, para reducir así el riesgo de complicaciones tromboticas. Esto se consigue por medio de sangrías, mielosupresión con agentes citorreductores o una combinación de ambos (tabla IV). Además, generalmente está admitido el uso del tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas (100 mg/día) en todos los pacientes con PV sin contraindicaciones para la antiagregación, salvo quizá en aquellos que tengan trombocitosis extremas ($>1.000-1.500 \times 10^9/l$), por el riesgo hemorrágico. No existe evidencia de que otros agentes antiagregantes o el uso de doble antiagregación tengan eficacia para disminuir el riesgo trombotico.

Inicialmente, todos los pacientes deben ser tratados con flebotomías (sangrías) de 450 ml, cada 3 días, hasta alcanzar un hematocrito inferior al 45%. En los pacientes de más edad o con enfermedades cardiovasculares concomitantes, las flebotomías deben

realizarse más espaciadas o ser de menor volumen (200-300 ml). Las sangrías se reiniciarán cuando el hematocrito vuelva a elevarse por encima del 55-60%. La ferropenia secundaria a flebotomías no debe ser tratada, ya que limita en parte la eritropoyesis y el hematocrito aumentaría rápidamente con la ferroterapia.

La disponibilidad de separadores celulares hace posible la sustitución de las sangrías por eritrocitoaféresis, que se pueden realizar semanalmente, disminuyendo así la frecuencia con que el paciente con PV debe acudir al hospital. Este procedimiento es bien tolerado por los ancianos y cardiopatas, y permite, en caso de trombocitosis asociada, la realización de trombocitoaféresis de forma simultánea. El problema es su elevado coste.

El tratamiento de mantenimiento ha de ser individualizado, según la edad y el riesgo de complicaciones vasculares de cada paciente. Así, aquellos que sean menores de 70 años y no presenten factores de riesgo trombotico pueden manejarse exclusivamente con sangrías periódicas y AAS, mientras que los que tengan antecedentes de

Tabla IV. Tratamiento de la policitemia vera

- Inicialmente, sangrías para reducir el hematocrito a $<45\%$
- Tratamiento de mantenimiento individualizado según el riesgo:
 - Mayores de 70 años, antecedentes tromboticos o actividad proliferativa o intolerancia a hidroxiurea: P32 o busulfano y ácido acetilsalicílico (AAS)
 - Mayores o menores de 70 años con antecedentes tromboticos o actividad proliferativa: sangrías, hidroxiurea y AAS
 - Menores de 70 años sin antecedentes tromboticos ni actividad proliferativa: sangrías y AAS

Control del hematocrito antes de procedimientos quirúrgicos
Tratamiento de los síntomas y complicaciones

trombosis, cifras permanentemente elevadas de plaquetas o de mayor edad, han de recibir, además, agentes citorreductores (tabla IV).

Hasta hace pocos años los fármacos citorreductores más utilizados eran los agentes alquilantes (clorambucilo, busulfano) y el fósforo radiactivo (P32); pero, debido a la alta incidencia de leucemias secundarias observadas con los primeros, se han dejado de utilizar, y actualmente la hidroxiurea es el agente citorreductor de elección. Este antimitabólico debe administrarse en una dosis media de 15 mg/kg/día como terapia asociada a las sangrías y al AAS.

El interferón alfa recombinante (Intron®, 3 millones de UI en días alternos) es el tratamiento de elección en mujeres embarazadas por la ausencia de efectos leucemógenos y en los pacientes más jóvenes. Desafortunadamente, tiene otros efectos secundarios relevantes que determinan la retirada del tratamiento hasta en el 20-30% de los pacientes.

Además del tratamiento dirigido a la disminución de la masa eritrocitaria, es importante el tratamiento de soporte con una buena hidratación y la administración de antihistamínicos para el prurito y de alopurinol para la

hiperuricemia, en aquellos casos que lo requieran. No deben realizarse intervenciones quirúrgicas sin control previo del hematocrito.

Actualmente se investiga sobre nuevos fármacos diana, enfocados a bloquear la activación constitutiva del gen JAK2.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Las trombosis arteriales y venosas, como las isquemias cerebrales transitorias, la oclusión coronaria, las trombosis de la vena central de la retina (fig. 3), las trombosis mesentéricas, la trombosis venosa profunda o la de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), son las complicaciones más frecuentes y suponen la principal causa de muerte en más de la mitad de los pacientes con PV que no se tratan. El tratamiento reduce la incidencia de estos episodios y alarga la mediana de supervivencia hasta más de 15 años, aunque el riesgo de accidente vascular persiste si la enfermedad no está controlada hematológicamente.

Las hemorragias cutáneo-mucosas (epistaxis, gingivorragias, equimosis) y del tubo digestivo no son raras y, ocasionalmente, pueden ser mortales.

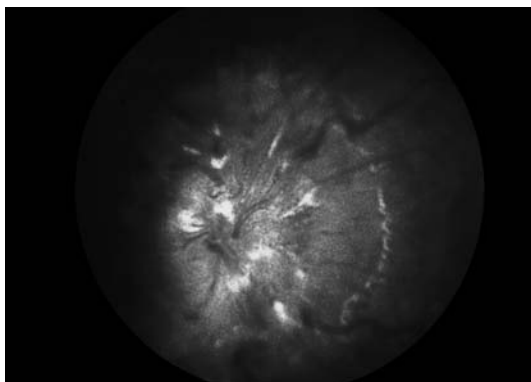


Fig. 3. Trombosis de la vena central de la retina. Obsérvense el edema de la papila, las hemorragias y los exudados.

les. La incidencia de úlcera péptica está muy aumentada en relación con la población normal, por lo que está justificado el empleo de antiácidos o inhibidores de la bomba de protones en los pacientes con síntomas. El prurito puede ser una complicación muy incómoda y a veces es necesario iniciar tratamiento con hidroxurea o interferón.

Como previamente se ha expuesto, la evolución de la enfermedad es lenta y se consideran tres estadios evolutivos. En la fase inicial prepolicitémica, los pacientes presentan una eritrocitosis mínima o leve, aunque cumplen el resto de los criterios diagnósticos (tabla I). Esta fase puede permanecer silente durante años, pero ya existe una panmielosis medular y hasta el 10-15% de los pacientes pueden mostrar una trombocitosis relevante, por lo que pueden ser diagnosticados erró-

neamente de trombocitemia esencial. En la fase de estado, se manifiestan abiertamente todos los signos y síntomas de la enfermedad. Finalmente, existe una fase de aceleración, que se produce en el 30% de los pacientes, caracterizada por la aparición progresiva de metaplasia mieloide con hematopoyesis extramedular, seguida de una mielofibrosis con transformación a leucemia aguda como episodio final hasta en el 10% de los casos. La fase de aceleración debe sospecharse ante la aparición de anemia y leucoeritroblastosis con poiquilocitos en la sangre periférica, y aumento de la esplenomegalia. La biopsia medular muestra un incremento de la reticulina y, a veces, de colágena, así como signos de osteosclerosis. En los pacientes con transformación a leucemia aguda se encontrará un 20% o más de células blásticas inmaduras.

MIELOFIBROSIS PRIMARIA. TROMBOCITEMIA ESENCIAL

***Por el Dr. A. Álvarez-Larrán,
Dr. C. Besses**

Mielofibrosis primaria. Trombocitemia esencial.

MIELOFIBROSIS PRIMARIA

Los términos "mielofibrosis primaria" (MFP), "mielofibrosis idiopática", "metaplasia mieoide agnogénica" y "osteomielosclerosis" definen un síndrome mieloproliferativo crónico caracterizado por la presencia de fibrosis en la médula ósea, hematopoyesis extramedular (metaplasia mieoide) principalmente en el bazo y en el hígado, y frecuente presencia de osteosclerosis.

Etiopatogenia

La MFP es una hemopatía maligna originada en un progenitor hematopoyético clonal común a las series mieoide y linfoide, en la cual la fibrosis de la médula ósea constituye un fenómeno secundario a una reacción de las células del microambiente medular no involucradas en el proceso neoplásico. El origen clonal de la MFP se ha demostrado mediante análisis basados en los patrones de inactivación del

cromosoma X y estudios citogenéticos y mutacionales. Mientras que los progenitores hematopoyéticos son clonales, los fibroblastos medulares de la MFP son policlonales y se comportan, desde el punto de vista funcional, de manera similar a los fibroblastos de la médula ósea normal. Además de la proliferación clonal, en los pacientes con MFP se han registrado diversas alteraciones en la médula ósea, tales como un aumento del número de células del estroma y en las proteínas de la matriz extracelular, así como de la angiogénesis y la osteoesclerosis. Estas alteraciones en el microambiente medular coexisten con otras en la concentración celular y extracelular de diversas citocinas que intervienen en la fibrosis, en la angiogénesis y en la osteogénesis. Actualmente existe un consenso claro en cuanto al hecho de que la reacción estromal presente en los pacientes con MFP es un proceso reactivo mediado por las citocinas producidas por el clon hematopoyético maligno. Así, se ha descrito que tanto los monocitos como los megacarioci-

tos liberan factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y calmodulina, que intervienen en la proliferación de los fibroblastos, factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que induce la síntesis de colágeno y hueso, y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que interviene en la angiogénesis (fig. 1).

Se supone que un mecanismo patogénico similar es responsable de la mielofibrosis observada en otros síndromes mieloproliferativos. Esta hipótesis se ha visto apoyada tras el descubrimiento de la mutación V617F del gen JAK2, presente en la práctica totalidad de los casos de policitemia vera (PV) y en la mitad de los casos de trombocitemia esencial (TE) o MFP. Como se ha descrito en el capítulo 13, en condiciones normales, cuando el receptor de la eritropoyetina (R-EPO) no está

unido a su ligando, la proteína JAK2 permanece desfosforilada, sin que se transmita ninguna señal al interior celular. Tras la unión con la eritropoyetina, el R-EPO se activa y se produce la fosforilación de la JAK2, la cual, a su vez, fosforila diferentes proteínas que intervienen en la transmisión de señales al interior celular, lo que da lugar a un estímulo de la eritropoyesis. Cuando la proteína JAK2 alberga la mutación V617F, permanece fosforilada en ausencia de ligando, lo que da como resultado una activación continua de las vías de transmisión de señales (véase fig. 1, capítulo 13). Como la mutación se produce en un progenitor hematopoyético indiferenciado, da lugar a un estímulo de las tres series, ya que la proteína JAK2 está implicada en la transmisión de señales de la eritropoyetina, de factor de crecimiento

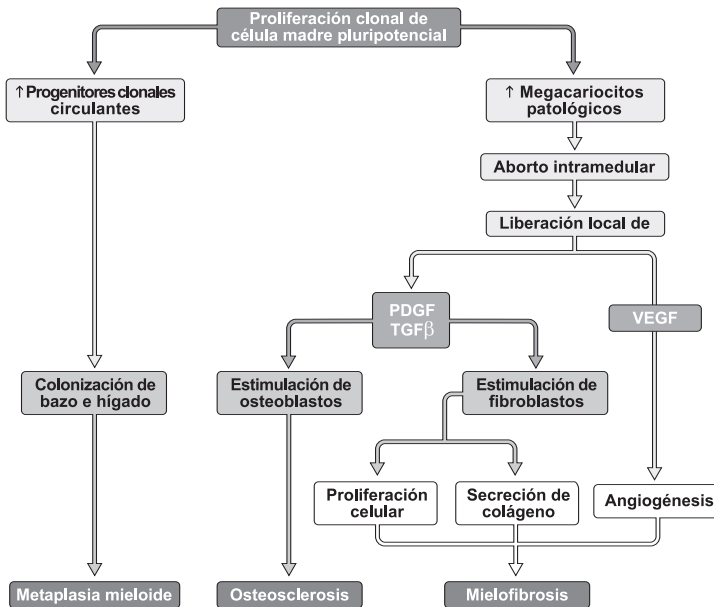


Fig. 1. Modelo patogénico de la mielofibrosis. PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

granulocítico (G-CSF) y de la trombopoyetina.

Recientemente se ha descrito que la mutación del gen JAK2 está presente tanto en los neutrófilos como en las células CD34+ (progenitores hematopoyéticos pluripotentes) de los pacientes afectados de TE, PV y MFP. Sin embargo, el porcentaje de células con la mutación varía según la enfermedad. Así, mientras que en la TE la carga alélica de JAK2 determinada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa es del 39% en los neutrófilos y del 25% en las células CD34+, en la PV dicha carga aumenta al 64% y al 56%, respectivamente, mientras que en la MFP el 77% de ambas poblaciones presentan la mutación. Basándose en estos hallazgos, se ha definido que existe dominancia clonal cuando la diferencia entre el porcentaje de neutrófilos y células CD34+ con la mutación de JAK2 es igual o inferior al 10%. En un estudio, este fenómeno se observó en el 22% de los pacientes con TE, en el 53% de aquéllos con PV y en el 90% de los afectados de MFP, por lo que se ha sugerido que la dominancia clonal desempeñaría un papel clave en el desarrollo de un fenotipo de mielofibrosis a partir de la mutación del gen JAK2.

También se han descrito varias mutaciones que afectan al aminoácido 515 del gen que codifica para el receptor de la trombopoyetina, el receptor c-Mpl. El aminoácido 515 forma parte de una región anfipática localizada en el dominio yuxtamembrana que impide la dimerización del receptor en ausencia del ligando. Las alteraciones descritas en esta región, concretamente W515K y W515L, provocan la dimerización del receptor en ausencia del ligando y la activación constitutiva de la vía de transducción de señales dependiente de este receptor. La prevalencia de estas

mutaciones en los pacientes con MFP oscila entre el 5% y el 10%.

En torno al 50% de los sujetos con MFP carecen de mutaciones de los genes JAK2 y *MPL* pero, sin embargo, tienen una hematopoyesis clonal. Además, estos pacientes son similares desde el punto de vista clínico a aquellos que presentan las mutaciones anteriormente citadas. Esta observación indica que en la etiopatogenia de la MFP podrían intervenir otros mecanismos genéticos o epigenéticos.

Manifestaciones clínicas

La mielofibrosis afecta habitualmente a pacientes mayores de 50 años, sin predominio de sexo. Es una enfermedad heterogénea en cuanto a su presentación clínica y su evolución. En torno al 20% de los afectados se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico. La anemia es la manifestación clínica más frecuente de la MFP, ya que en torno al 50% de los pacientes presentan sintomatología anémica en el momento del diagnóstico y el 60% de ellos desarrollan anemia intensa posteriormente. La sintomatología constitucional, en forma de pérdida de peso, sudoración nocturna o fiebre, está presente en el 25% de los casos inicialmente. Los síntomas derivados de la esplenomegalia, tales como la sensación de saciedad precoz o el dolor en el hipocondrio izquierdo debido a la ocupación de dicho espacio o a infartos esplénicos, son habituales. También es frecuente la presencia de diarrea, atribuida a la compresión que ejerce el bazo sobre el colon o el intestino delgado.

La trombocitopenia está presente en el 31% de los pacientes, y es la principal causa de la aparición de complicaciones hemorrágicas. Éstas pueden

ser leves, como petequias o hematomas, o graves e incluso letales cuando aparece hemorragia digestiva alta o sangrado posquirúrgico, especialmente postesplenectomía.

La clínica de hipertensión portal en forma de ascitis, sangrado por varices esofágicas, el fallo hepático o la hemosiderosis secundaria complican el curso clínico de la MFP en el 9-18% de los pacientes. En la mayoría de los casos, la hipertensión portal es consecuencia de una cirrosis o de la trombosis de las venas suprahepáticas o de las del eje espleno-portal.

Más raramente, la clínica de la MFP está relacionada con focos de hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide) en diferentes tejidos. Así, pueden aparecer ascitis, derrames pleurales o tumores formados por células hematopoyéticas en los riñones, en glándulas suprarrenales, en el pulmón, en el sistema nervioso central, etc., dando lugar a fenómenos compresivos.

Al igual que en otros síndromes mieloproliferativos crónicos, en la MFP también existe un riesgo incrementado de complicaciones trombóticas, presentes en el 11% de los

pacientes. Dicha frecuencia es claramente inferior a la descrita en la PV o en la TE.

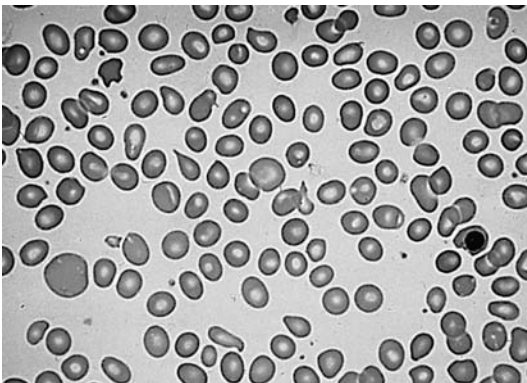
Hallazgos de laboratorio

Hemograma

Existe anemia de origen multifactorial (diseritropoyesis, hiperesplenismo, aumento de volumen plasmático, inmu-ne) con leve reticulocitosis en la mayoría de los casos. Los leucocitos y las plaquetas suelen estar moderadamente aumentados al inicio de la enfermedad; en fases más avanzadas se detecta leucopenia y trombocitopenia.

En el examen del frotis de sangre periférica es característica la reacción leucoeritroblástica, caracterizada por:

- Presencia de eritroblastos y de abundantes hematíes en "gota de lágrima" o dacriocitos (fig. 2).
- Leucocitosis con desviación a la izquierda; aparición de mielocitos, metamielocitos y cayados. También existe eosinofilia y basofilia. Las plaquetas son dismórficas y pueden verse micromegacariocitos circulantes.



● Fig. 2. Mielofibrosis. Frotis de sangre periférica con un eritroblasto y hematíes en "gota de lágrima" (dacriocito).

Médula ósea

El hueso es muy duro a la punción, y en la aspiración medular no se obtienen grumos (punción blanca). Es necesario realizar una biopsia ósea, en la que se evidencia una proliferación de fibroblastos y un aumento difuso de las fibras de la reticulina, rodeando a islotes de tejido hematopoyético en los que es aparente un incremento de megacariocitos atípicos (con anomalías en el tamaño, lobulación nuclear, etc.). Inicialmente, la médula puede ser hiperplásica a expensas de precursores mieloides y megacariocíticos con signos de dishematopoyesis. Posteriormente, el tejido funcional es reemplazado por la fibrosis reticulínica y a veces colágena, aunque los megacariocitos displásicos son siempre evidentes. La tinción de plata, específica para las fibras de reticulina, es de un gran valor diagnóstico (fig. 3).

En muchos casos existe un aumento de la neoformación ósea como episodio final, lo que ocasiona un incremento de la fosfatasa alcalina sérica y de la densidad radiológica de los huesos (mielofibrosis con osteosclerosis).

Otras determinaciones

- Las cifras de ácido úrico y lactato-deshidrogenasa están elevadas, y son reflejo de un recambio (*turn over*) acelerado pero inefectivo de las células hematopoyéticas.
- La fosfatasa alcalina granulocítica suele estar elevada, aunque puede ser normal o estar disminuida.
- El ácido fólico está disminuido, y la vitamina B12 y su capacidad de fijación, elevadas.
- Algunos pacientes presentan fenómenos autoinmunes, incluyendo anemia hemolítica Coombs positiva.
- Las radiografías de esqueleto axial mostrarán osteosclerosis.
- Los cultivos de sangre periférica pueden objetivar un crecimiento endógeno de colonias eritroides y megacariocíticas sin necesidad de añadir factores de crecimiento al medio de cultivo.
- La citogenética descubre alteraciones cromosómicas en el 25% al 50% de los casos, con frecuencia de los cromosomas 13 y 20.
- La mutación V617F del gen JAK2, detectable por PCR, está presente en el 50% de los pacientes.

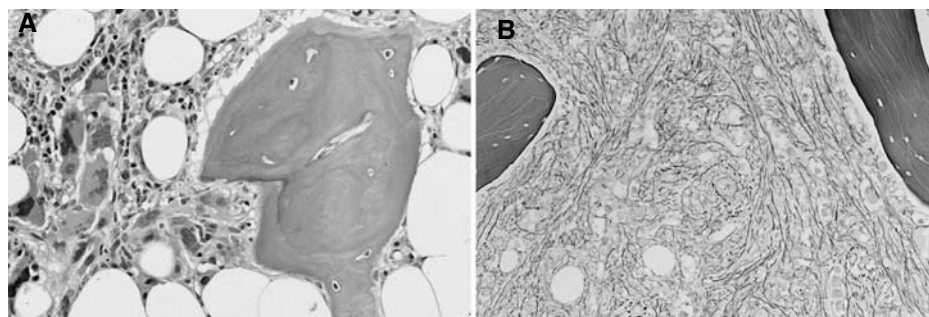


Fig. 3. Biopsia ósea de mielofibrosis. A. Tinción convencional a gran aumento; obsérvese la proliferación de megacariocitos. B. Tinción de plata con aumento de la reticulina.

- Las mutaciones en el gen del receptor de la trombopoyetina (*c-MPL*) están presentes en el 5% de los casos.
- El porcentaje de células progenitoras hematopoyéticas CD34+ circulantes está muy incrementado, lo que refleja un tráfico anómalo de dichos progenitores.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La tríada de esplenomegalia gigante, síndrome leucoeritroblástico con hematíes en "gota de lágrima" y fibrosis medular son la base del diagnóstico. Para establecer éste deben excluirse los demás síndromes mieloproliferativos y otros procesos que cursan con fibrosis medular reactiva, con los que hay que realizar el diagnóstico diferencial.

Los rasgos diferenciales con otros síndromes mieloproliferativos pueden verse en la tabla II del capítulo 12. A veces surgen problemas diagnósticos con los estadios avanzados de la PV, que con frecuencia presentan mielofibrosis asociada. También puede ser difícil distinguir la MFP de los síndromes mielodisplásicos asociados a fibrosis medular. La mielofibrosis aguda, también conocida como "panmielosis aguda con mielofibrosis" se distingue de la MFP por la presencia de más de un 20% de blastos en la médula ósea.

Diferentes tumores (linfomas, metástasis de carcinomas) o granulomas pueden presentarse como una reacción leucoeritroblástica. En estos casos, el examen medular dará el diagnóstico al descubrir los granulomas o las células tumorales características.

Otras causas mucho más raras de esplenomegalia son las enfermedades

de depósito y la leucemia de células peludas. La presencia de macrófagos cargados de lípidos o de los típicos linfocitos peludos en la médula sirve para establecer el diagnóstico diferencial.

Evolución y pronóstico

La evolución de la enfermedad viene marcada por:

- La intensidad progresiva de la anemia, ya que al componente de eritropoyesis ineficaz se añade el secuestro de los hematíes en el bazo hipertrofiado. Paralelamente, al aumentar las necesidades transfusionales, puede desarrollarse una hemocromatosis.
- Una mayor tendencia a hemorragias, no sólo por la disminución en el número de plaquetas, sino también porque su función está alterada.
- La existencia de infecciones de repetición.
- El desarrollo de hipertensión portal.
- La transformación en leucemia aguda (20% a los 10 años).
- Recientemente se ha descrito la existencia de una fase acelerada previa a la transformación a leucemia aguda.

La mediana de supervivencia es de 4-5 años desde el diagnóstico, aunque muchos pacientes viven más de 10 años. La presencia de leucocitosis mayor de $25 \times 10^9/l$, una cifra de hemoglobina inferior a 10 g/dl, sintomatología constitucional, blastosis en la sangre periférica igual o mayor del 1% y una edad superior a 65 años confieren un pronóstico adverso (tabla I). También se consideran factores de mal pronóstico la presencia de cariotipos complejos y la exis-

**Tabla I. Índice de puntuación pronóstica internacional.
Mielofibrosis primaria**

Grupo de riesgo	Número de factores adversos	Porcentaje de pacientes	Mediana de supervivencia (meses)
Bajo	0	22	135
Intermedio 1	1	29	95
Intermedio 2	2	28	48
Alto	≥3	21	27

Los cinco factores adversos son: edad >65 años, leucocitosis >25 x 10⁹/l, hemoglobina <10 g/dl, sintomatología constitucional y blastosis en sangre periférica ≥1%.

tencia aislada de un cromosoma 8 adicional (+8); sin embargo, otras alteraciones citogenéticas como la presencia aislada de +9, 20q- o 13q- confieren buen pronóstico. De hecho, la mediana de supervivencia de los pacientes con anomalías citogenéticas de mal pronóstico es de 34 meses, en contraste con los 113 meses de aquéllos con citogenética de buen pronóstico.

Tratamiento

En la mayoría de los casos el tratamiento es paliativo. Una proporción importante de pacientes están asintomáticos y pueden permanecer estables sin necesidad de tratamiento. Una vez que se han descartado causas tratables de anemia (ferropenia, déficit de ácido fólico o vitamina B12, sangrado digestivo, etc.), los andrógenos y la eritropoyetina constituyen el tratamiento de primera línea. La eritropoyetina es eficaz en aquellos pacientes que tienen un nivel sérico de eritropoyetina inadecuado para el grado de anemia, mientras que los andrógenos consiguen mejorar la anemia en el 40% de los casos. El danazol, un andrógeno atenuado, tiene la ventaja de ser efi-

caz sin producir los graves efectos secundarios de los andrógenos clásicos (virilización, retención de líquidos, ictericia obstructiva). Cuando la anemia presenta un componente inmunohemolítico, se debe intentar una terapia con esteroides (1 mg/kg/día). Hasta que se consiga la respuesta al tratamiento farmacológico, la anemia se corrige con transfusiones periódicas de concentrados de hematíes.

En los pacientes con formas hiperproliferativas de la enfermedad caracterizadas por la presencia de esplenomegalia sintomática, sintomatología constitucional y leucocitosis, está indicado el tratamiento citorreductor, en el que la hidroxiurea es el fármaco de elección.

La esplenectomía está indicada en los pacientes intensamente anémicos con necesidades transfusionales muy frecuentes que no han respondido al tratamiento farmacológico. También se puede considerar cuando existe esplenomegalia gigante o hipertensión portal, pero siempre como tratamiento de segunda línea y teniendo en cuenta la elevada morbilidad y mortalidad del procedimiento. Por tanto, ha de establecerse individual-

mente la relación beneficio-riesgo antes de indicarla.

Aunque algunas de estas modalidades terapéuticas conllevan una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, su impacto en la supervivencia es escaso. Además, una importante proporción de casos no responden a dichos tratamientos. Es por ello que en los últimos años se han desarrollado nuevas modalidades terapéuticas, como los fármacos inmunomoduladores y antiangiogénicos, entre los cuales la lenalidomida y la talidomida han mostrado cierta eficacia en la anemia y la trombocitopenia, pero con una toxicidad no desdeñable. En este sentido, con la asociación de dosis bajas de talidomida y prednisona se ha conseguido una mejoría en la tolerancia sin alterar la eficacia. También son esperanzadores los resultados con dosis bajas de lenalidomida.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la única modalidad terapéutica que puede producir la curación de la enfermedad; está indicado en pacientes menores de 45 años que presentan criterios de alto riesgo o que no han respondido al tratamiento convencional, pero se asocia a una mortalidad del 30%. Para pacientes con edades comprendidas entre los 45 y los 70 años candidatos a trasplante, se han reportado buenos resultados con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida.

El descubrimiento de la mutación V617F del gen JAK2, presente en la mitad de los pacientes con MFP, ha impulsado el desarrollo de fármacos inhibidores de dicho gen, cuya eficacia está siendo testada en pacientes con MFP. Los inhibidores JAK2 han demostrado eficacia tanto *in vitro* como en modelos animales, pero la información disponible en pacientes con MFP es todavía muy limitada. Los ensayos pre-

liminares indican que estos inhibidores mejoran el estado general y disminuyen la esplenomegalia.

TROMBOCITEMIA ESENCIAL

La proliferación de megacariocitos en la médula ósea y la trombocitosis persistente son las características dominantes de este síndrome mieloproliferativo crónico.

La incorporación del recuento de plaquetas en los autoanalizadores hematológicos ha incrementado la aparente mayor incidencia de la enfermedad en los últimos años, al diagnosticarse un gran número de pacientes asintomáticos. Presenta un marcado predominio femenino (dos tercios de los pacientes son mujeres), con una mediana de edad al diagnóstico de 60 años. Cabe destacar que el 15-20% de los pacientes tienen menos de 40 años, lo que constituye un hecho diferencial respecto al resto de síndromes mieloproliferativos crónicos.

Patogenia

Como en el resto de síndromes mieloproliferativos crónicos, su origen es clonal, a partir de una célula madre hematopoyética pluripotente (véase capítulo 1). El 50-60% de los pacientes presentan en el momento del diagnóstico la mutación JAK2 V617F. Se considera que esta mutación adquirida no es la responsable última de la enfermedad, ya que estudios de polimorfismos asociados a patrones de inactivación del cromosoma X y algunas alteraciones citogenéticas (infrecuentes) apuntan a que la transformación clonal se produce en un progenitor hematopoyético anterior al que adquiere la mutación JAK2 V617F.

Clínica

La trombosis y la hemorragia constituyen las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en los pacientes con TE. No obstante, las formas asintomáticas en el momento del diagnóstico representan hasta el 60-70% de los casos en algunas series clínicas. Las manifestaciones trombóticas se presentan en el 11-25% de los pacientes al inicio y en un porcentaje similar durante el seguimiento clínico. La trombosis arterial es mucho más frecuente que la venosa y, por orden de frecuencia, afecta a los territorios cerebrovascular, coronario y vascular periférico. La trombosis venosa se observa en las venas de las extremidades inferiores y, con menor frecuencia, en el territorio venoso esplácnico (portal, esplénica) y en los senos cerebrales. Las manifestaciones hemorrágicas son relativamente infrecuentes (5%) y se relacionan con trombocitosis extremas ($>1.500 \times 10^9/l$) o bien con la administración de antiagregantes. El sangrado digestivo, el genitourinario, las epistaxis o los hematomas en partes blandas son las formas clínicas más habituales.

Las oclusiones microvasculares pueden presentarse en diversos territorios y son características de la enfermedad. La forma típica se produce en las finas arteriolas de las extremidades, y está causada por obstrucción de las mismas por acúmulos plaquetares, lo que produce un cuadro típico de dolor y quemazón en los pies y las manos asociado a eritema y cianosis, denominado "eritromelalgia". El ácido acetilsalicílico (AAS) revierte rápida y completamente la sintomatología. Cuando la oclusión microvascular sucede en el sistema nervioso, puede manifestarse en forma de ataque isquémico transitorio, alteraciones visuales atípicas (escotomas,

luces centelleantes, visión borrosa, etc.), cefaleas o parestesias. Los trastornos microcirculatorios constituyen la sintomatología más frecuente en la TE, pues se observan hasta en el 40% de los pacientes.

La hipertensión pulmonar, aunque rara, es otra posible manifestación clínica asociada a la enfermedad. El 30-35% de los embarazos finalizan en aborto por infarto de los vasos placentarios. A pesar de ello, el embarazo no está contraindicado en la TE. Las complicaciones maternas durante la gestación son infrecuentes.

La exploración física no ofrece hallazgos relevantes, pues tan sólo el 10% de los pacientes presentan esplenomegalia, que suele ser de moderado tamaño. El hallazgo de un bazo grande es excepcional, y sugiere el diagnóstico de otro síndrome mieloproliferativo o la evolución mielofibrótica de la trombocitemia.

Hallazgos de laboratorio

Hemograma

- El nivel de plaquetas es variable y puede oscilar entre discretos aumentos hasta cifras de varios millones. En el examen morfológico del frotis sanguíneo se aprecian plaquetas gigantes y dismórficas en grandes acúmulos, aunque su morfología también puede ser normal.
- La serie roja es normal, con cifras de hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio dentro de los límites normales. Ocasionalmente, las hemorragias gastrointestinales o urinarias pueden determinar una anemia microcítica.

- Los leucocitos son normales o están moderadamente elevados ($<15 \times 10^9/l$), con neutrofilia, aparición ocasional de algunas formas inmaduras y moderada o mínima basofilia.

Médula ósea

De forma característica, el aspirado de médula ósea muestra una hiperplasia megacariocítica. Los megacariocitos son de gran tamaño, aspecto maduro y con numerosas segmentaciones nucleares. Los depósitos de hierro son normales o están algo disminuidos.

La biopsia medular es normocelular o discretamente hiper celular, con conservación del tejido adiposo. La hiperplasia megacariocítica es constante, y los megacariocitos se disponen en acúmulos o *clusters*. La reticulina es normal o puede estar algo aumentada.

Otras pruebas

- El tiempo de hemorragia suele ser normal, pero la agregación plaquetaria con adrenalina, difosfato de adenosina y colágeno está alterada, aunque no se observa correlación con la clínica hemorrágica.
- La fosfatasa alcalina granulocítica y la dosificación de vitamina B12 son normales o están algo aumentadas.
- Pueden encontrarse cifras falsamente elevadas de potasio a causa de la lisis de las plaquetas *in vitro*, por lo que esta determinación ha de realizarse en el plasma (hiperpotasemia espúrea).
- Los cultivos de colonias *in vitro* muestran crecimiento endógeno de precursores megacariocíticos

y/o eritroides en el 60-80% de los casos.

- La masa eritrocitaria evaluada por métodos radioisotópicos es normal.
- La mutación JAK2 V617F se detecta en el 50-60% de los pacientes por técnicas de PCR cuantitativa en granulocitos de la sangre periférica, y en el 1-4% de los casos se detectan mutaciones del receptor de la trombopoyetina (c-MPL).
- Menos del 5% de los pacientes presentan alteraciones citogenéticas en la médula ósea (20q, del13q, +8, +9) en el momento del diagnóstico.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Los criterios diagnósticos de la TE, de acuerdo con la última clasificación de neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se resumen en la tabla II.

El diagnóstico de la TE es de exclusión, ya que una cifra elevada de plaquetas puede asociarse de forma secundaria a múltiples trastornos, principalmente inflamatorios, infecciosos o tumorales u otras circunstancias como esplenectomía, ferropenia o cirugía. En todos los casos de trombocitosis reactiva o secundaria, las mutaciones JAK2 o c-MPL son constantemente negativas. El aumento de las proteínas reactivas de fase aguda debe alertar sobre una etiología secundaria. Por otra parte, sólo excepcionalmente, una trombocitosis secundaria es causa de fenómenos trombóticos, por lo que la indicación de antiagregación en una trombocitosis reactiva no está justificada.

Tabla II. Criterios diagnósticos de trombocitemia esencial. Organización Mundial de la Salud (OMS, 2008)

- Trombocitosis persistente $\geq 450 \times 10^9/l$
- Biopsia medular con predominio de megacariocitos maduros y de gran tamaño, sin incremento significativo o desviación a la izquierda de la granulopoyesis o de la eritropoyesis
- No evidencia, según criterios diagnósticos de la OMS, de PV¹, MFP², LMC³, SMD⁴ u otra neoplasia mieloide
- Demostración de mutación JAK2 V617F u otro marcador clonal o, en ausencia de marcador clonal, no evidencia de trombocitosis reactiva⁵

El diagnóstico exige el cumplimiento de los cuatro criterios anteriores.

¹Ausencia de incremento de la hemoglobina $>185 \text{ g/l}$ (varones) o $>165 \text{ g/l}$ (mujeres) en presencia de ferritina sérica disminuida, después de tratamiento con hierro.

²Ausencia de marcada fibrosis reticulínica o colágena, de síndrome leucoeritroblástico y de médula hiper celular en relación con la edad, con displasia megacariocítica.

³Ausencia de reordenamiento BCR-ABL.

⁴Ausencia de diseritropoyesis y disgranulopoyesis.

⁵Ausencia de causas reactivas de trombocitosis: ferropenia, esplenectomía, cirugía, infección, inflamación, cáncer metastásico y síndromes linfoproliferativos. La presencia de una causa clínica de trombocitosis reactiva no excluye el diagnóstico de TE si se cumplen los tres primeros criterios.

Más difícil es su diferenciación de otros síndromes mieloproliferativos (véase tabla II, capítulo 12). La existencia del cromosoma Ph o del reordenamiento del gen *BCR/ABL* es característica de la leucemia mieloide crónica, y la presencia de una intensa fibrosis medular sugiere el diagnóstico de MFP. Sin embargo, las características clinicobiológicas son a veces indistinguibles de la PV, sobre todo cuando los pacientes han sangrado de forma inadvertida y la hemoglobina es normal (PV enmascarada o silente). En estos casos, la existencia de prurito o de una esplenomegalia grande es más sugerente de policitemia, y el tratamiento con hierro durante unas semanas elevará el hematocrito a niveles patológicos. A veces es necesario

medir el volumen eritrocitario con cromo 51 para evaluar si existe un aumento de la eritrocitemia cuando el hematocrito es superior al 42% en mujeres y al 45% en varones en el momento del diagnóstico.

También deberán considerarse en el diagnóstico diferencial algunos síndromes mielodisplásicos que pueden cursar con trombocitosis (síndrome 5q-, anemia refractaria sideroblástica).

Evolución y tratamiento

La supervivencia de los pacientes con TE es normal o está sólo moderadamente disminuida con respecto a la de la población general. La historia natural de la enfermedad se caracteriza por la

aparición durante la evolución clínica de episodios trombóticos y, más raramente, de complicaciones hemorrágicas en el 11-22% de los pacientes y, más infrecuentemente, de complicaciones hemorrágicas. Una considerable proporción de pacientes permanecen asintomáticos. Un pequeño porcentaje de casos evolucionan a leucemia aguda (en el contexto de tratamiento quimioterápico) o a una mielofibrosis, indistinguible de una MFP.

La actitud terapéutica ha de considerar, en primer lugar, el riesgo individual de trombosis y/o de hemorragia. Existe consenso en los factores que lo determinan, que se detallan en la tabla III. Como queda reflejado en dicha tabla, la edad superior a 60 años y la historia de trombosis son los principales factores clínicos que determinan la indicación del inicio de un tratamiento citorreductor plaquetar. Por el contrario, los pacientes de bajo riesgo (edad <60 años, ausencia de trombosis

o hemorragia grave, cifra de plaquetas <1.500 x 10⁹/l y ausencia de factores de riesgo cardiovascular) no deberán ser tratados con quimioterapia o con otros citorreductores plaquetares. Una vez que se indica el tratamiento, el objetivo terapéutico es normalizar la cifra de plaquetas.

Los agentes citorreductores más utilizados son:

- Hidroxicarbamida (hidroxiurea): 15 mg/kg/día por vía oral. Representa el estándar de tratamiento en los pacientes de más de 60 años. Se trata de un fármaco de fácil manejo y con una mielosupresión dependiente de dosis y relativamente previsible. Su tolerancia clínica y hematológica es buena a largo plazo. Su principal inconveniente es la posible aparición de una anemia macrocítica y de úlceras maleolares, circunstancias ambas que motivan su

Tabla III. Clasificación de la trombocitemia esencial según el riesgo trombótico y hemorrágico

Bajo riesgo (se deben cumplir todos los criterios)

- Edad <60 años
- Ausencia de historia de trombosis o hemorragia grave
- Plaquetas <1.500 x 10⁹/l
- Ausencia de factores de riesgo cardiovascular

Riesgo intermedio (se deben cumplir todos los criterios)

- Edad 40-60 años
- Factores de riesgo cardiovascular o trombofilia familiar
- Plaquetas <1.500 x 10⁹/l

Alto riesgo (se debe cumplir alguno de los criterios)

- Edad >60 años
- Historia previa de trombosis o hemorragia grave
- Plaquetas >1.500 x 10⁹/l

interrupción definitiva. La transformación a leucemia aguda en el 3-4% de los pacientes a los 5-10 años después de haber iniciado el tratamiento debe tenerse en cuenta, aunque es un tema controvertido. Debe evitarse en la medida de lo posible la administración secuencial de hidroxiurea con agentes alquilantes o fósforo radioactivo, por el elevado riesgo de aparición de segundas neoplasias descrito con dicha asociación.

- Anagrelida: constituye otra opción citorreductora, especialmente en los pacientes jóvenes que deben recibir tratamiento o en aquellos (independientemente de la edad) que han demostrado ser resistentes a la hidroxiurea o que han abandonado el tratamiento por efectos secundarios de la misma. La dosis inicial debe ser de 1-1,5 mg/día, con incremento progresivo de la dosis de acuerdo con la reducción de la cifra de plaquetas. Entre los principales efectos secundarios se encuentran palpitaciones, taquicardia, cefaleas y diarrea, por su efecto inotrópico y vasodilatador, al ser un inhibidor de la fosfodiesterasa III. La historia de cardiopatía contraindica su uso, y es recomendable efectuar una evaluación cardiológica antes de su administración. No se ha descrito capacidad leucemogénica.
- Interferón recombinante o pegilado: en la actualidad tiene un papel limitado. Puede estar indi-

cado en mujeres embarazadas que precisen citorreducción, pues, a diferencia de la hidroxiurea y de la anagrelida, no atraviesa la barrera placentaria.

- Busulfano y fósforo radioactivo: no son opciones a considerar, salvo en circunstancias como edad avanzada y dificultad de control clínico ambulatorio, respectivamente.

El tratamiento antiagregante con AAS es una práctica habitual, aunque debería evitarse en trombocitosis extremas por la posibilidad de exacerbación de una tendencia latente al sangrado (síndrome de von Willebrand adquirido). En general, se administra en dosis de 100 mg/día con o sin tratamiento citorreductor concomitante. Está indicado como profilaxis secundaria antitrombótica, aunque su eficacia como profilaxis primaria no ha sido demostrada en ensayos clínicos prospectivos. Es extremadamente útil en los pacientes con sintomatología por oclusión microvascular y en la eritromelalgia, como se ha comentado anteriormente. Está contraindicado en pacientes con historia de hemorragia grave.

En casos de hemorragia aguda grave, cirugía de urgencia u otras emergencias, el tratamiento de elección es la reducción rápida de la cifra de plaquetas por medio de citaféresis (plaquetoaféresis), hidroxiurea en dosis altas y valoración de tratamiento sustitutivo con factor von Willebrand en caso de síndrome de von Willebrand adquirido.

La figura 4 muestra una propuesta de algoritmo terapéutico de la TE.

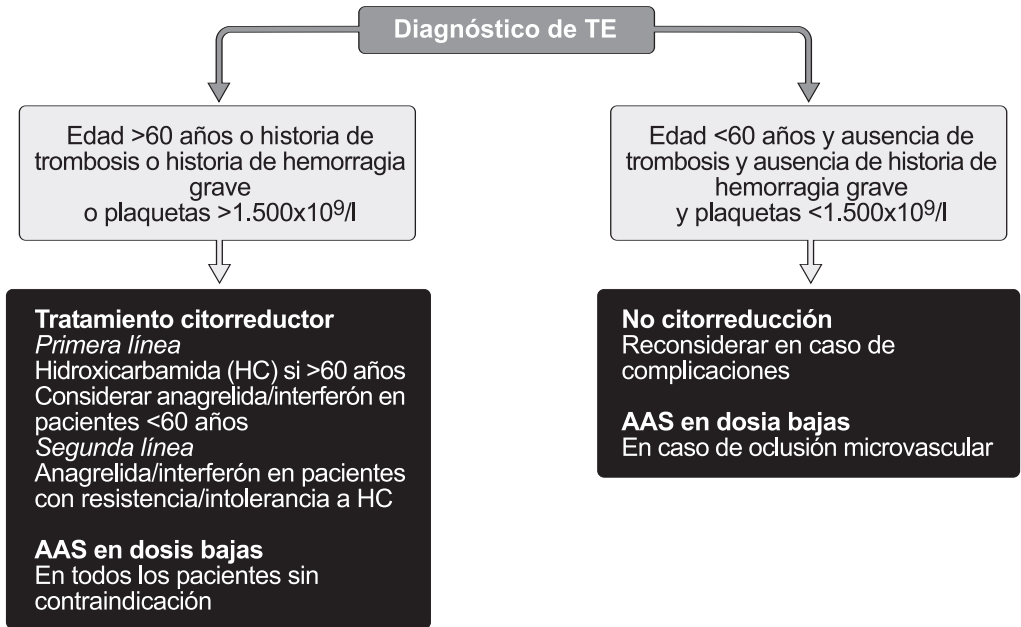


Fig. 4. Algoritmo de tratamiento de la trombocitemia esencial (TE). AAS: ácido acetilsalicílico.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

***Por el Dr. E. Salido,
Dr. V. Cabañas-Perianes**

Introducción. Etiopatogenia. Clasificación. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. Diagnóstico diferencial. Pronóstico. Tratamiento. Formas especiales de síndromes mielodisplásicos. Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos. Anemias diseritropoyéticas congénitas.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades en las cuales hay una disfunción de la médula ósea que pierde la capacidad de formar células de la sangre totalmente maduras y funcionales. En consecuencia, el número de células inmaduras y displásicas en la médula ósea y en la sangre periférica aumenta por encima de lo normal a expensas de las células maduras, lo que produce efectos adversos derivados de la disminución o pérdida de la función de las células normales (insuficiencia medular crónica).

Los SMD conforman un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética y se caracterizan por presentar:

- *Mielopoyesis ineficaz*: la hematopoyesis es anómala, por lo que se desarrollan citopenias crónicas refractarias al tratamiento con hematínicos (hierro, vitaminas, etc.).
- *Displasia celular*: se manifiesta con la presencia de anomalías

morfológicas celulares que reflejan los trastornos de la maduración de al menos una de las tres series hematopoyéticas (dishematopoyesis).

- *Suelen presentar un curso clínico y una supervivencia variables*, en función del subtipo de SMD, y riesgo elevado de evolución a leucemia aguda.

Los SMD se producen con mayor frecuencia en personas mayores de 60 años y en los varones, con una incidencia aproximada de 3,4 casos por cada 100.000 habitantes/año (la incidencia aumenta con la edad), pero también puede aparecer en los jóvenes.

Aunque la evolución es variable según los grupos, en general, la muerte sobreviene por complicaciones infecciosas o hemorragias relacionadas con las citopenias, más que por la evolución a leucemia aguda.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la mayor parte de los SMD es desconocida (SMD idiopáti-

cos), aunque existen algunos factores genéticos y ambientales bien caracterizados que predisponen a la aparición de mielodisplasia, como determinadas enfermedades hematológicas (anemia aplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia de Fanconi, etc.), trastornos genéticos (síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo 1, disqueratosis congénita, etc.), exposición a tóxicos (benceno, metales, etc.), tratamientos con agentes alquilantes o a radiaciones ionizantes, entre otras.

Los SMD se originan en la célula madre primitiva hematopoyética. El episodio patogénico inicial se desconoce, pero el desarrollo y la progresión de la enfermedad parecen un proceso escalonado, consistente en la acumulación progresiva de diversas alteraciones genómicas, entre las que se encuentran las siguientes:

- *Cambios genéticos somáticos recurrentes* (mutaciones, ganancias y, sobre todo, pérdidas de cromosomas).
- *Cambios epigenéticos*. El término "epigenética" se refiere a todo lo que tiene que ver con la regulación del genoma. La alteración de los mecanismos epigenéticos puede conducir a la transcripción aberrante de genes involucrados en el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular. Estas alteraciones son procesos unidireccionales, cuando una secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) adquiere una alteración epigenética *de novo*, ésta se hace estable y es heredada como un patrón clonal. Entre los mecanismos epigenéticos mejor conocidos están la metilación del ADN y la acetilación-desacetilación de histonas:

– *Metilación del ADN*. La metilación del ADN es un proceso que participa en la regulación de la expresión génica de dos maneras: directamente, al impedir la unión de factores de transcripción, e indirectamente, propiciando la estructura "cerrada" de la cromatina. La metilación se produce en regiones ricas en nucleótidos CG ("islas CG"), que son reconocidas por las enzimas ADN-metiltransferasas, las cuales, durante la replicación del ADN, metilan las citosinas de la cadena recién sintetizada, manteniéndose así la memoria del estado metilado en la molécula hija de ADN. Existe una metilación "fisiológica" del ADN (por ejemplo, la inactivación del cromosoma X en la mujer o permitir la expresión de un alelo concreto y otro no); por el contrario, existe una hipermetilación aberrante o patológica que determina el silenciamiento de la expresión, pudiendo afectar a genes relacionados con el ciclo celular, factores de transcripción y genes supresores de tumores.

– *Modificación de histonas*. La cromatina está conformada por una unidad básica, el nucleosoma, formado por proteínas de tipo histonas que mantienen el ADN "superplegado". Las histonas sufren diversas modificaciones postranscripcionales (acetilación, fosforilación, metilación, isomerización de prolina y ubiquitinización), fundamentales en la regulación de la expresión génica; en particular, la acetilación de las histonas confiere a la cromatina una conformación fuertemente represora de la transcrip-

ción y contribuye, junto con la metilación del ADN, al silenciamiento génico.

La transformación inicial se produce en la célula madre (*stem*) hematopoyética, de la que surge un clon anormal o dismielopoyético. Tras el daño inicial de los progenitores hematopoyéticos inducido por sustancias químicas, radiaciones, fármacos citotóxicos o mutaciones endógenas espontáneas, sucesivas alteraciones adicionales pueden afectar a estas células, confiriéndoles una ventaja proliferativa sobre la hematopoyesis normal, a la cual va desplazando; de forma secundaria, también se producen alteraciones en el microambiente medular (aumento de la angiogénesis e inhibición de la apoptosis del clon patológico) y en la calidad de la respuesta inmune, lo que contribuye a que se desarrolle aún más el clon patológico (fig. 1).

Entre las alteraciones se encuentran las producidas en la función de algunos genes (pérdida o ganancia de función), debidas a mutaciones individuales o a

alteraciones cromosómicas (balanceadas o no balanceadas) y fenómenos epigenéticos. Generalmente, se requiere la pérdida de función de ambos alelos de un gen supresor de tumores para que su efecto leucemogénico se manifieste. Sin embargo, la haploinsuficiencia (pérdida de función de una sola copia del gen) da lugar a una reducción de los productos del gen, y también puede tener un papel patogénico. Existen recientes evidencias de que este último mecanismo es fundamental en determinados SMD con deleciones de 5q, 7q y 20q.

El desplazamiento de la hematopoyesis normal se produce tanto por un problema físico de espacio en la médula ósea como por una inhibición de la hematopoyesis normal (apoptosis mediada por distintos factores solubles). Sin embargo, la línea celular que se está desarrollando es profundamente patológica, lo que ocasiona su destrucción medular (aborto intramedular o hematopoyesis ineficaz) y la generación de citopenias periféricas a pesar de una celularidad medular rica, pero dismórfica y funcionalmente anómala.

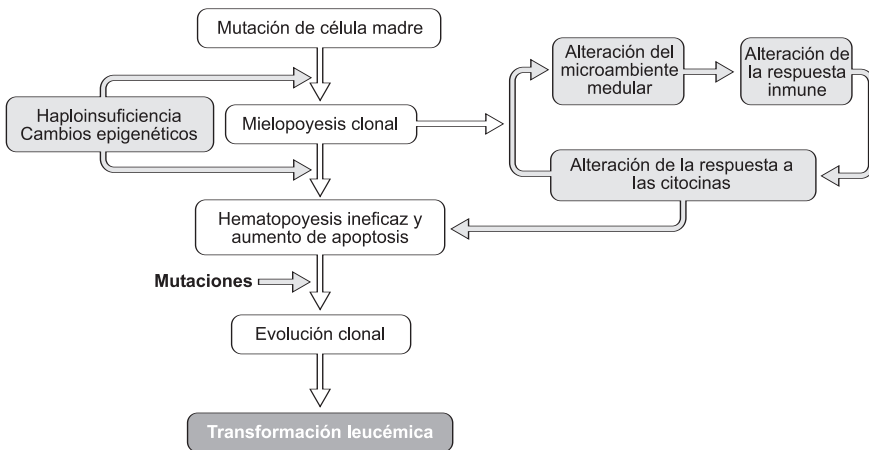


Fig. 1. Mecanismo patogénico hipotético en el desarrollo de los síndromes mielodisplásicos y su transformación leucémica.

Además, la línea en expansión manifiesta una importante inestabilidad genética, que conduce a la formación de nuevas clonas con trastornos genéticos secundarios adquiridos y un comportamiento biológico progresivamente alterado, que puede tener como expresión final el desarrollo de una leucemia aguda. Las alteraciones que subyacen tras estos procesos implican a genes como el protooncogén RAS, o genes como *RUNX1*, *TET2*, *ASXL1* o *TP53*, que intervienen en la regulación de la hematopoyesis codificando factores de crecimiento o sus receptores o interviniendo en los mecanismos de proliferación y diferenciación celular.

CLASIFICACIÓN

Según su etiología, pueden clasificarse en dos grupos: los SMD primarios, de etiología desconocida, que surgen espontáneamente o SMD *de novo*, y los SMD secundarios, con datos clínicos y biológicos similares, pero que surgen tras el tratamiento con quimioterapia, radioterapia o exposición a derivados benzólicos.

Entre los sistemas de clasificación más conocidos están el del grupo Franco-Americano-Británico (FAB), de 1982, basado en criterios morfológicos (tabla I), y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualizada en el 2008, que es el sistema más utilizado en la actualidad (tabla II).

Clasificación del grupo Franco-Americano-Británico

La clasificación FAB, aporta una importante información pronóstica y permite orientar el tratamiento (tabla I). Aunque hoy día se utiliza sobre todo la clasificación de la OMS, la del FAB no ha perdido su vigencia, y ambas deben complementarse. Se consideran cinco subgrupos, que se exponen a continuación.

Anemia refractaria simple

Existe diverso grado de citopenia periférica, sobre todo anemia. En la médula ósea destacan los hallazgos en

Tabla I. Clasificación del grupo Franco-Americano-Británico (FAB) de los síndromes mielodisplásicos

	% blastos en médula ósea	% blastos en sangre periférica	Bastones de Auer	Monocitos >1 x 10 ⁹ /l	Sideroblastos en anillo (>15%)	Transformación a leucemia aguda (%)	Mediana de supervivencia (meses)
AR simple	<5%	<1%	-	-	-	15%	60
ARS	<5%	<1%	-	-	+	5%	70
AREB	5-20%	<5%	-	-	±	30%	10
LMMC	≤20%	<5%	-	+	±	30%	10
AREB-T	21-29%	≥5%	±	±	±	50%	5

AR: anemia refractaria; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; AREB-T: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica.

la serie eritroide, que muestra una importante hiperplasia con notable diseritropoyesis. Algunos casos cursan, además, con signos moderados de disgranulopoyesis y distrombopoyesis. No se encuentran blastos en la sangre periférica, y en la médula ósea son menos del 5%. Pueden descubrirse sideroblastos en anillo, pero nunca suponen más

del 15% de la celularidad eritroide nucleada.

Anemia refractaria con sideroblastos en anillo

Los rasgos morfológicos medulares son similares a los de la anemia refractaria simple (AR), aunque su rasgo distinti-

Tabla II. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2008) de los síndromes mielodisplásicos

	Citopenias	Monocitos en sangre periférica	% blastos en sangre periférica	% blastos en médula ósea	Sideroblastos en anillo	Displasia (>10% de línea)
CRDU	1 o 2 citopenias	<1 x 10 ⁹ /l	<1%	<5% No B. Auer	<15%	Unilínea
CRDM*	1 a 3 Citopenia(s)	<1 x 10 ⁹ /l	<1%	<5% No B. Auer	<15 o >15%	≥2 líneas
ARS	Anemia	<1 x 10 ⁹ /l	0%	<5% No B. Auer	>15%	Sólo eritroide
AREB-1	Citopenia(s)	<1 x 10 ⁹ /l	≥1% y <5% Sin bastones de Auer	5-9% Sin bastones de Auer	Indiferente	Indiferente (unilínea o multilínea)
AREB-2	Citopenia(s)	<1 x 10 ⁹ /l	5-19% o bastones Auer	10-19% o bastones Auer	Indiferente	Indiferente (unilínea o multilínea)
SMD con del(5q)	Anemia		<1%	<5% Sin bastones de Auer	Indiferente	Indiferente
SMD inclasificable	Citopenias		≤1% Sin bastones de Auer	<5%		Displasia unilínea o multilínea en <10% de células + alteración citogenética

*La CDRM se subdivide en CRDM con sideroblastos en anillo según éstos sean >15% o <15%
 CRDU: citopenia refractaria con displasia unilínea; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilínea;
 ARS: anemia refractaria con sideroblastos; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos.

vo es el elevado número de sideroblastos anillados, en una proporción superior al 15% con la tinción de Perls. En la sangre periférica, existe una anisocromía, reflejo de la coexistencia de una doble población eritrocitaria, una normal y otra diseritropoyética. Es la forma de SMD que menos evoluciona hacia la leucemia aguda y la de mejor pronóstico. Dentro de las anemias sideroblásticas es la denominada "forma adquirida idiopática".

Anemia refractaria con exceso de blastos

Suelen existir citopenias con anomalías morfológicas que afectan a más de dos series. Su principal característica es la importante disgranulopoyesis tanto en la sangre periférica como en la médula ósea. La entidad viene definida por el número de blastos, que debe ser igual o inferior al 20% en la médula ósea y al 5% en la sangre periférica. La evolución se caracteriza por un curso tórpido, con un incremento progresivo del componente blástico, para terminar en leucemia aguda.

Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación

Sólo difiere de la anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) en la proporción de éstos, que aquí son superiores al 5% en la sangre periférica y del 21-29% en la médula ósea. Se acepta también su diagnóstico con menos blastos, si éstos presentan de forma inequívoca bastones de Auer.

Cuando la celularidad blástica medular es superior al 30%, se habla de "leucemia aguda". Hoy día, según los criterios de la OMS, esta entidad ha

sido desplazada, ya que si el número de blastos es superior al 20% se considera ya una leucemia aguda. Es la entidad de peor pronóstico.

Leucemia mielomonocítica crónica

Existe todavía cierto grado de controversia por la inclusión de esta entidad dentro de los SMD, con lo que comparte importantes signos de disematopoyesis, y muchas veces recuerda el aspirado medular de la AREB, aunque con un aumento de precursores monocíticos, pero también se asemeja a los síndromes mieloproliferativos (SMP) crónicos. El cuadro hematológico viene definido por la presencia de una monocitosis absoluta en la sangre periférica superior a 1.000 monocitos/ μ l. Clínicamente, difiere del resto de los SMD por la presencia de determinados rasgos clínicos asociados a los procesos de proliferación monocitaria, como son la existencia de esplenomegalia o hepatomegalia, infiltración cutánea ocasional y aumento de muramidasa sérica (lisozima).

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud

La clasificación de la OMS (2008) introduce la combinación de datos morfológicos, citoquímicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares, teniendo en cuenta cuatro pilares básicos: el número de citopenias, el tipo y grado de displasia, el porcentaje de blastos en sangre y médula, y el cariotipo de médula ósea. Se definen así siete subtipos de SMD (tabla II).

La clasificación de la OMS excluye la AREB en transformación (AREB-T) de la FAB, que pasa a ser leucemia aguda, la leucemia mielomonocítica crónica

(LMMC), que pasa al subgrupo de SMD/SMP, y aquellos SMD con alteraciones citogenéticas propias de leucemia mieloblástica aguda, como, t(8;21), inv(16) y t(15;17), que, independientemente del número de blastos en la médula ósea, son definitorias de leucemia aguda mieloblástica.

Citopenia refractaria con displasia unilínea

Se trata de pacientes que presentan una o dos citopenias asociadas a displasia en una única línea celular. No tienen blastos en la sangre periférica (<1%) y en la médula ósea no deben exceder el 5%. Tampoco deben tener más de un 15% de sideroblastos en anillo. Dentro de este grupo se consideran tres subgrupos: anemia refractaria, neutropenia refractaria y trombocitopenia refractaria.

Citopenia refractaria con displasia multilínea

Se trata de pacientes con una o varias citopenias con displasia en al menos dos líneas pero con ausencia de blastos (es decir, menos del 1% en la sangre periférica y menos del 5% en la médula ósea). Tampoco deben tener más de un 15% de sideroblastos en anillo.

Anemia refractaria con sideroblastos en anillo

Estos pacientes cumplen los criterios del grupo de la citopenia refractaria con displasia unilínea (CRDU), es decir, una citopenia que siempre es la anemia, displasia de la línea eritroide, ausencia de blastos en la sangre periférica y menos de un 5% en la médula

ósea, pero muestran más de un 15% de sideroblastos en anillo en la médula ósea.

Anemia refractaria con exceso de blastos

En este caso deja de tener importancia primordial el número de citopenias o el de líneas displásicas; la característica fundamental es el porcentaje de blastos en la sangre periférica y en la médula ósea, distinguiéndose dos subtipos de AREB:

- AREB-1: en este subgrupo el porcentaje de blastos en la sangre periférica supone menos del 5% y en la médula ósea es del 5-9%.
- AREB-2: en este subgrupo el porcentaje de blastos en sangre periférica es del 5-19%, y el de la médula ósea, del 10-19%; excepción a esta norma es la presencia de bastones de Auer; si existen éstos, aunque los blastos no superen el 5% en la sangre periférica ni el 10% en la médula ósea, es criterio de AREB-2.

Síndrome mielodisplásico con delección 5q aislada (síndrome 5q-)

Estos pacientes se caracterizan por tener anemia con menos del 1% de blastos en la sangre periférica y menos del 5% en la médula ósea en presencia de una alteración citogenética específica: la delección intersticial del brazo largo del cromosoma 5. Citológicamente, es característica la presencia de una hiperplasia de micromegacariocitos hipolobulados y marcada diseritropoyesis con eritroblastos multinucleados.

Clínicamente, se produce fundamentalmente en mujeres y cursa carac-

terísticamente con anemia macrocítica y trombocitosis. Esta particular enfermedad suele seguir un curso indolente con escasa o nula progresión clínica, y tiene la peculiaridad de tener una excelente respuesta al tratamiento con lenalidomida.

Esta alteración no es exclusiva de esta forma de SMD; se ha encontrado en algunas leucemias mieloblásticas y en algunas secundarias a tratamiento quimioterápico, aunque en general es considerada como una aberración cromosómica de buen pronóstico. Es frecuente también encontrarla asociada a otras anomalías citogenéticas. La delección del 5q implica la pérdida de la banda 5q31, región que tiene gran importancia en la regulación de la hematopoyesis, ya que en ella se han identificado multitud de genes y factores reguladores de ésta (*C-FMS*, *FER*, *IRF1*, *EGR1* y otras interleucinas).

Síndrome mielodisplásico inclasificable

No se cumplen los criterios definitivos de ninguno de los grupos anteriores; en este grupo el porcentaje de displasia es menor del 10% y, además, tiene que haber alteraciones citogenéticas recurrentes observadas habitualmente en los SMD (marcador de clonalidad). También se consideran SMD inclasificables las CRDU con pancitopenia, y las CRDU y citopenias refractarias con displasia multilínea (CRDM) con un 1% de blastos en la sangre periférica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sintomatología

Se trata de procesos que suelen observarse en sujetos de edad avanza-

da y cuya expresión clínica principal deriva del síndrome de insuficiencia de la médula ósea (síndrome anémico, hemorrágico y aumento de infecciones). Como la citopenia más común es la anemia, en la mayoría de los pacientes predomina la sintomatología derivada del síndrome anémico (60%): disnea, cansancio, palpitaciones, tinnitus, angor pectoris, etc. También suelen presentar síntomas generales (35%), como astenia, anorexia o malestar indeterminado. Algunos pacientes presentan una diátesis hemorrágica relevante (20%), muchas veces no explicada por los valores plaquetarios absolutos y que refleja una trombopatía adquirida en el seno de la distrombopoyesis. También son frecuentes los episodios infecciosos de repetición, que tienen un alto índice de mortalidad.

Exploración física

En la exploración física son evidentes los signos de anemia (palidez cutáneo-mucosa en el 75% de los pacientes) y hemorragias de piel y mucosas (20%), pero son raras las visceromegalias (hepatomegalia o esplenomegalia), excepto en los pacientes que desarrollan una hemosiderosis postransfusional.

Dependiendo de la variedad de los SMD, el curso clínico varía desde las formas más estables o benignas (AR simple, anemia refractaria con sideroblastos en anillo, CERU/CRDM), hasta aquellas claramente progresivas, en las que se van acentuando cada vez más las manifestaciones de insuficiencia medular (AREB-1 y 2) y, finalmente, desarrollan una leucemia aguda.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SMD se debe sospechar en todo paciente de edad avan-

zada que presente una anemia acompañada o no de otras citopenias, que no responde a los tratamientos hematínicos habituales (“anemia refractaria al tratamiento”), en ausencia de una enfermedad de base que justifique el cuadro hematológico. Por tanto, se trata de un diagnóstico de exclusión, y se basa en la existencia de una o más citopenias y de hallazgos claros de mielodisplasia. Es importante tener en cuenta unas consideraciones generales a la hora de establecer el diagnóstico:

- Tener en cuenta que “mielodisplasia” no es sinónimo de “síndrome mielodisplásico”, ya que puede haber hasta un 5-10% de elementos displásicos en la médula ósea (dishematopoyesis fisiológica) y, además, existen muchas otras enfermedades que pueden cursar con displasia (deficiencias vitamínicas, talasemias, hepatopatías, etc.).
- ¿Cómo definimos la citopenia? Las cifras de hemoglobina, granulocitos, neutrófilos y plaquetas para definir una citopenia vienen reflejadas en la tabla III.

Cifras hematoperiféricas por encima de estos valores no invalidan el diagnóstico de SMD, si existen dismorfias y/o alteraciones citogenéticas concluyentes.

Datos de laboratorio

En el hemograma es característica la presencia de una o varias citopenias; la

más frecuente (90%) es la anemia. Lo habitual es encontrar una anemia moderada y normocítica y normocrómica, aunque es característica la macrocítica y normocrómica en la citopenia refractaria y la anemia normocítica e hipocrómica en la anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARS); le sigue la trombopenia (45%) y la leucopenia con neutropenia (40%). Si existe monocitosis, probablemente estemos ante una LMMC (excluida como SMD en la clasificación de la OMS).

Hallazgos citológicos: semiología de la dishematopoyesis

Cuando tenemos la sospecha de SMD, hay que hacer un detallado estudio de las alteraciones morfológicas de las células hematopoyéticas tanto en la sangre periférica como en la médula ósea. Es importante valorar la displasia cualitativa y cuantitativamente.

Valoración cualitativa de la displasia (hallazgos citológicos)

Sangre periférica

En más del 90% de los casos se objetiva una anemia, habitualmente macrocítica y normocrómica, con un índice reticulocitario bajo para el grado de anemia. Morfológicamente, puede ser llamativa la anisopoiquilocitosis, la macrocitosis o la presencia de abundante punteado basófilo. En

Tabla III. Definición de las citopenias (criterios de la Organización Mundial de la Salud, 2008)

Hemoglobina	<100 g/l
Neutrófilos	<1,8 x 10 ⁹ /l
Plaquetas	<100 x 10 ⁹ /l

algunos pacientes, especialmente con ARS, puede observarse una doble población de hematíes en la sangre periférica, una normocrómica y otra hipocrómica, o diversas alteraciones del tamaño y de la forma de los hematíes (aniopoiuilocitosis) (fig. 2).

La leucopenia aislada es excepcional y casi siempre forma parte del cuadro de pancitopenia. Morfológicamente, existen datos de disgranulopoyesis, como son la disminución o ausencia de granulación citoplasmáticas en los neutrófilos y anomalías en la segmentación nuclear, siendo típica la hiposegmentación o pseudo-Pelger (fig. 2). También pueden evidenciarse cuerpos de Döhle, que aparecen como inclusiones citoplasmáticas basófilas y que suelen ser de un tamaño menor a los que existen en la anomalía de May-Hegglin.

La presencia de anisotrombia, plaquetas gigantes (macrotrombocitos), plaquetas degranuladas o con prolongaciones pseudopódicas no es infrecuente (fig. 2), y hasta en el 20% de los pacientes el cuadro inicial es de anemia y trombopenia.

Médula ósea

La médula ósea es normocelular o hiper celular en la mayor parte de los casos y las diferentes líneas celulares muestran una variada semiología dismórfica (tabla IV). La serie eritroide se encuentra casi siempre aumentada y presenta un conjunto de alteraciones morfológicas, que se denominan "diseritropoyesis". Así, es frecuente observar formas megaloblásticas, cariorrexis (fragmentación nuclear, fase que precede a la picnosis), binuclearidad o multinuclearidad, puentes intercitoplasmáticos, asincronismos madurativos y punteado basófilo (fig. 3). La dismorfia en la serie granulocítica (disgranulopoyesis) se manifiesta en forma de una desviación a la izquierda, con predominio de formas inmaduras, elementos degranulados, cuerpos de Döhle, condensación cromatínica anormal, hiposegmentación nuclear (pseudo-Pelger), hipogranulación y formas gigantes (fig. 3). La distrombopoyesis en la médula ósea se expresa de diversas formas: megacariocitos hipoploides y las distintas dismorfias plaquetarias comentadas anterior-

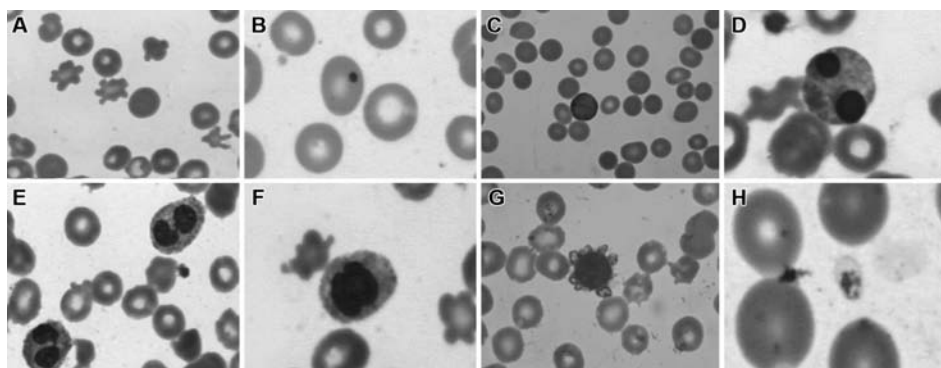


Fig. 2. Hallazgos citológicos en sangre periférica. A. Anisopoiuilocitosis. B. Howell-Jolly. C. Anillo de Cabot. D y E. Granulocitos con defectos de segmentación nuclear. F. Granulocito con núcleo en espejo. G. Plaqueta con pseudópodos. H. Plaqueta parcialmente degranulada.

**Tabla IV. Semiología de la dishematopoyesis.
Valoración cualitativa de la displasia**

	Rasgos graves	Anomalías menos patológicas
Diseritropoyesis	Puentes internucleares Eritroblastos multinucleados Eritroblastos con tinción de ácido peryódico de Schiff positiva Sideroblastos patológicos (tipo 4) Defectos graves de hemoglobinización Cambios megaloblásticos Punteado basófilo grosero Anillos de Cabot Irregularidad en el contorno nuclear (gemaciones, apéndices, cariorrexis, incisuras) Mitosis anómalas	Puentes intercitoplasmáticos Eritroblastos binucleados Eritroblastos vacuolados
Disgranulopoyesis	Defectos de segmentación nuclear (seudo-Pelger, condensaciones anómalas, núcleos en anillo...) Gigantismo granular (gránulos pseudo-Chédiak) Coexistencia en un mismo granulocito de hiposegmentación e hipogranulación	Hipogranularidad Pleocariocitosis Granulación tóxica Cuerpos de Döhle Apéndices nucleares
Dismegacariopoyesis	Micromegacariocitos Megacariocitos monolobulados	Anisotrombia Plaquetas gigantes (seudo-Bernard-Soulier) Hipogranulación Vacuolización Megacariocitos hipersegmentados Lóbulos dispersos o núcleos sueltos Asincronía madurativa núcleo-citoplasma

mente (fig. 3). En conjunto, la existencia de diseritropoyesis, distrombopoyesis y disgranulopoyesis se conoce como "dishematopoyesis" o "dismielopoyesis" (tabla IV).

Por otro lado, la diseritropoyesis tiene su expresión citoquímica en la presencia de sideroblastos en anillo,

que si se presenta en una cifra superior al 15% definen un subtipo de SMD, la ARS. Se trata de eritroblastos que muestran un acúmulo intramitocondrial de hierro, que no puede incorporarse al grupo *hem* y que se dispone de forma concéntrica en torno al núcleo (fig. 3). La tinción del hierro

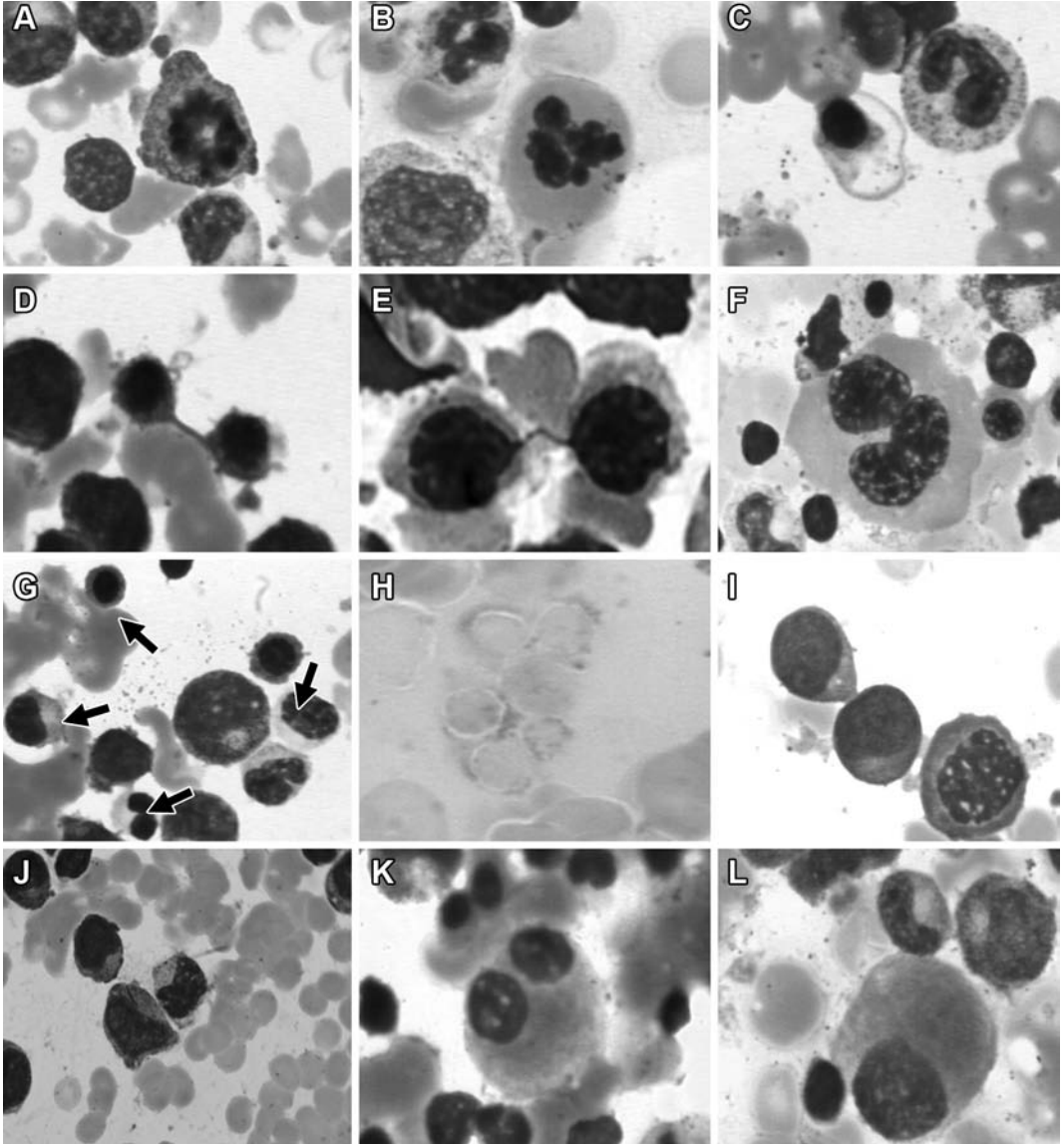


Fig. 3. Dishematopoyesis en médula ósea. A. Núcleo con cariorrexis. B. Eritroblasto con múltiples gemaciones nucleares y seudonúcleos. C. Eritroblasto con importante defecto de hemoglobinización. D. Puente intercitoplasmático. E. Puente internuclear. F. Eritroblasto multinucleado. G. Disgranulopoyesis: mielocito hipoplásico, hipogranulación y neutrófilo tipo pseudo-Pelger. H. Sideroblastos tipo 4 (en anillo). I. Se observan dos blastos. J. Bastón de Auer. K. Dismegacariopoyesis: megacariocito bilobulado. L. Megacariocito unilobulado.

(Perls) demostrará gránulos de hemosiderina en más de un tercio de la circunferencia nuclear y el aumento del metal en los macrófagos (hierro reticular o macrofágico).

Además, se pueden observar diversas alteraciones en los estudios de tinción citoquímica, y así puede evidenciarse un grado de positividad y distribución anormal para la mieloperoxidasa y el glucógeno (tinción del ácido peryódico de Schiff) en la serie granulocítica, que también puede expresar un bajo índice de fosfatasa alcalina granulocítica.

Junto a las células dismórficas anteriores, que tienen su contrapartida en la cadena madurativa de la hematopoyesis fisiológica en los SMD, aparecen un número variable de elementos patológicos muy inmaduros denominados "blastos". Los de tipo 1 son mieloblastos con alta relación núcleo-citoplásmica, nucléolos prominentes y sin granulación citoplasmática, mientras que los blastos de tipo 2 presentan algún gránulo azurófilo y un núcleo de localización central. Su porcentaje en la médula define distintas entidades dentro de los SMD y cuando suponen el 20% o más de los elementos formes medulares se habla de "leucemia aguda".

Otros signos de dishematopoyesis

La histología medular descubre un grado variable de fibrosis en la mayoría de los casos, así como una disposición anormal (central, en racimos) de los precursores granulopoyéticos inmaduros (ALIP).

Algunos pacientes presentan alteraciones diversas en los hematíes, como el descenso de algunas enzimas (piruvatocinasa, 2,3-difosfoglicerato), expresión anómala de determinados antígenos de membrana, aumento de

hemoglobina A2 y F, y rasgos similares a los hallados en la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Estudios funcionales de los neutrófilos demuestran alteraciones del quimiotactismo, fagocitosis, bacteriolisis, etc.

El funcionamiento plaquetario se halla muchas veces comprometido como consecuencia de una trombopatía adquirida de mecanismo complejo (anomalías en la adhesión, agregación y/o reacción de liberación).

Valoración cuantitativa de la displasia

Desde el punto de vista cuantitativo, tenemos que valorar el porcentaje de células displásicas en cada línea celular según los criterios de la OMS (es significativo más de un 10% de células displásicas en cada línea hematopoyética) (tabla V), el porcentaje de blastos en la sangre periférica y en la médula ósea (tabla VI) y el porcentaje de sideroblastos patológicos en la tinción de Perls de médula ósea (tabla VII).

Otros datos biológicos

Con una frecuencia variable pueden hallarse los datos biológicos que se detallan a continuación.

Estudio del metabolismo del hierro

En los pacientes con SMD, la sideremia suele estar aumentada, así como la ferritina sérica y la eritrocítica. La transferrina y el índice de saturación de la transferrina (IST) suelen ser normales. El estudio de la cinética del hierro con isótopos radiactivos muestra un claro patrón de eritropoyesis ineficaz, con una disminución rápida del hierro plas-

**Tabla V. Valoración cuantitativa de la displasia
(criterios de la Organización Mundial de la Salud, 2008)**

- Diseritropoyesis: >10% de eritroblastos displásicos (valoración sobre 100 elementos de la serie)
- Disgranulopoyesis: >10% de granulocitos displásicos (valoración sobre 100 elementos de la serie)
- Dismegacariopoyesis: >10% de megacariocitos displásicos (valoración sobre 100 elementos de la serie)

**Tabla VI. Porcentaje de blastos en la sangre periférica
y en la médula ósea**

% blastos en médula ósea

- Mielograma contando 500 células en dos extensiones
- Recuento diferencial de todas las líneas hematopoyéticas (mieloide y linfoide) y en todos los estadios
- Si >50% de serie roja, contar en 500 células no eritroides (sin linfocitos, plasmáticas y mastocitos)

% blastos en sangre periférica

- Recuento sobre 200 leucocitos

Tabla VII. Definición de sideroblastos en anillo (tinción de Perls)

- Eritroblasto con núcleo rodeado por gránulos de hemosiderina en forma de collar (criterio del grupo Franco-Americano-Británico)
- Eritroblasto en el que 1/3 o más de su núcleo está rodeado por 10 o más gránulos de hemosiderina (criterio de la Organización Mundial de la Salud)

mático, incorporación a los hematíes lenta y depósito aumentado en los órganos de reserva. En los pacientes con sobrecarga transfusional esta situación se refleja en un aumento de la sideremia, con tasa normal o baja de transferrina, IST elevado y una importante elevación de la ferritina sérica.

Otros parámetros bioquímicos

La lactatodeshidrogenasa (LDH) puede estar elevada, así como el ácido

úrico y la bilirrubina, y en las formas con importante participación monocítica crónica (LMMC) se puede demostrar un incremento en la lisozima sérica y urinaria, acompañada o no de hipercaliuria. Puede haber hiperbilirrubinemia en la ARS, hipergammaglobulinemia policlonal, hipogammaglobulinemia e incluso gammapatía monoclonal.

Estudios citogenéticos

La citogenética es imprescindible desde el punto de vista pronóstico; hay

alteraciones citogenéticas que son muy sugestivas de SMD, pero nunca son diagnósticas; sin embargo, tienen un valor pronóstico fundamental.

La detección de anomalías cromosómicas ha permitido esclarecer la patogenia de estas enfermedades. Además, sirve de ayuda en el diagnóstico diferencial, y tiene importancia en el pronóstico y en la decisión terapéutica.

En el momento del diagnóstico, se encuentran alteraciones citogenéticas en el 40-50% de los SMD *de novo* y en más del 80% de los secundarios a tratamientos radioterápicos y/o quimioterápicos.

La frecuencia de las alteraciones citogenéticas aumenta con el grado de la enfermedad y con el riesgo de transformación leucémica. Así, mientras sólo el 15-20% de los casos de AR o ARS presentan alteraciones, cerca del 75% de los casos de AREB tienen anomalías en su cariotipo.

Las anomalías del cariotipo que con más frecuencia se encuentran son las que afectan a los cromosomas 5, 7 y 8. Dichas anomalías suponen el 30% de las alteraciones cromosómicas de los SMD. La más frecuente consiste en la pérdida de material cromosómico (dele-

ciones totales o parciales) de los cromosomas 5 y 7, y más infrecuentemente de otros cromosomas (12, 20, Y) y la trisomía del cromosoma 8 (tabla VIII).

Desde el punto de vista molecular, la delección de material cromosómico supone la pérdida de genes supresores tumorales, cambios epigenéticos (hipermetilaciones del ADN) y alteración de la producción de factores reguladores de la hematopoyesis (*C-FMS*, *FER*, *IRF1*, *EGR1* y otras interleucinas).

Las traslocaciones son muy poco frecuentes en los SMD (a diferencia de las leucemias y los linfomas), siendo lo habitual la pérdida o ganancia de material cromosómico (véase capítulo 32). Estas alteraciones típicas de los SMD se encuentran también en algunas leucemias agudas mieloblásticas, pero en los SMD nunca se demuestran otro tipo de alteraciones específicas de algunas leucemias agudas mieloblásticas *de novo*, como son la t(15,17), la t(8,21) o la inv(16).

Diversos estudios han demostrado el valor pronóstico, tanto para la supervivencia como para el riesgo de evolución a leucemia aguda de las alteraciones cromosómicas (tabla IX). Los pacientes con alteraciones de buen

Tabla VIII. Frecuencia de las alteraciones citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos

Alteraciones más frecuentes	del(5q) del(7q) Trisomía 8	30%
Alteraciones menos frecuentes	del(20), inv(17), del ↓ (17p) del ↓ (12p) del ↓ (13q) del ↓ (Y) Trisomía 21 Tres o más alteraciones	10%

pronóstico evolucionan menos frecuentemente a leucemia aguda y tienen supervivencias más prolongadas. La presencia de cariotipos complejos (más de tres lesiones) posee un valor pronóstico especialmente adverso.

En los sujetos que desarrollan una leucemia aguda secundaria a un SMD es común la adquisición de nuevas alteraciones cromosómicas, a las que se atribuye un importante papel patogénico en la transformación blástica. La monosomía del cromosoma 7 se asocia con mucha frecuencia a los SMD secundarios a tratamiento con quimioterapia/radioterapia y a la exposición a agentes ambientales tóxicos.

Estudios de cultivo 'in vitro' de la médula ósea

Los estudios de los cultivos medulares han permitido comprender mejor la naturaleza de estos procesos. El patrón de crecimiento es diferente en las diversas formas de SMD, presentando un patrón de crecimiento disminuido o ausente, tanto para las colonias mixtas como para las granulocito-macrofágicas (GFU-GM), eritroides o megacariocíti-

cas. En muchos casos pueden presentar un patrón normal (AR), mientras que el de la AREB es de crecimiento leucémico. A diferencia del resto de los SMD, los pacientes con LMMC muestran un patrón de gran crecimiento que recuerda al de los SMP crónicos (aumentado).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantea con otras causas de citopenias periféricas, siendo el estudio morfológico de la médula ósea una herramienta muy útil para la distinción. La frontera existente entre la leucemia aguda y la AREB es, en muchas ocasiones, una cuestión puramente nosológica, marcada por un porcentaje arbitrario de blastos (20%) en la médula ósea. Las alteraciones cariotípicas estructurales pueden servir de ayuda en el diagnóstico diferencial de los SMD con médula hipocelular y de la anemia aplásica o las leucemias oligoblásticas.

Pueden tener leves signos displásicos los pacientes con estados carenciales (déficit de vitamina B12, ácido fólico, hierro) y aquéllos con anemia de enfermedad crónica o inflamatoria.

Tabla IX. Impacto pronóstico de las alteraciones citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos

Alteraciones de BUEN pronóstico	del 5q del 20q Pérdida del cromosoma Y Cariotipo normal
Alteraciones de MAL pronóstico	del 7q Cariotipo complejo (dos o más 2 alteraciones)
Alteraciones de pronóstico INTERMEDIO	Trisomía 8 Resto de alteraciones

En los casos con cambios morfológicos moderados, sin aumento de blastos y con cariotipo normal, la mejor opción es esperar y observar la evolución del proceso.

PRONÓSTICO

El curso clínico y la supervivencia de los pacientes con SMD es muy variable (la mediana de supervivencia oscila desde los 5 meses para la AREB-2 a los 70 meses en la ARS). El espectro es amplio: algunos pacientes permanecen estables durante años, otros evolucionan a leucemia aguda mieloblástica en meses, otros desarrollan una grave pancitopenia sin aumento de la proporción de blastos y otros evolucionan a un subtipo de SMD de peor pronóstico.

Las infecciones y/o a las complicaciones hemorrágicas secundarias al fallo medular son la principal causa de muerte.

Las variables reconocidas como de mayor impacto pronóstico son la proporción medular de blastos, la citogenética, y el número y el grado de citopenias. Otros factores pronósticos adversos son la edad avanzada, la dependencia transfusional, las comorbilidades asociadas, la existencia de trombopenia grave, la presencia de displasia multilinea, el aumento de LDH, el aumento de β_2 -microglobulina, la presencia de ALIP y fibrosis medular, el aumento de la expresión de p53 y del gen *WT-1*, y los SMD secundarios a quimioterapia/radioterapia.

Las distintas clasificaciones (FAB, OMS) han aportado una importante información pronóstica, pero para establecer el pronóstico de forma individualizada se han diseñado diferentes índices que estratifican a los pacientes en grupos de riesgo. Los índices pronósticos tienen capacidad para predecir la super-

vivencia y la evolución de estos pacientes, y facilitan la elección de un tratamiento individualizado y diferenciado (tabla X). Los más conocidos son el *International Prognostic Scoring System* (IPSS) y el *Who-based Prognostic Scoring System* (WPSS). El Programa para el Estudio de Terapéuticas en Hemopatía Maligna (PETHEMA) ha realizado grandes aportaciones al estudio de los factores pronósticos en los SMD.

El análisis periódico de la sangre periférica y de la médula ósea es un medio útil y sencillo para estudiar la progresión (rápida o lenta) a leucemia aguda.

TRATAMIENTO

El tratamiento es insatisfactorio en la mayoría de los casos, y en la actualidad no disponemos de una terapia eficaz para los SMD. El tratamiento convencional de los pacientes con SMD se basa en gran medida en la transfusión de concentrados de hematíes y/o plaquetas, y en la administración de factores de crecimiento hematopoyético para combatir las citopenias y de antibióticos para contrarrestar las infecciones (véase capítulo 23, para medidas de soporte).

Dado que la edad de estos pacientes suele ser avanzada, y teniendo en cuenta la aceptable supervivencia de los SMD de bajo riesgo e intermedio, en estos casos es aconsejable emplear aisladamente las medidas de soporte citadas. En contraste, la esperanza de vida en los SMD de alto riesgo está muy acortada, por lo que es justificable el empleo de tratamientos más intensivos. Hay que considerar que el único tratamiento curativo disponible en la actualidad es el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH); sin embargo, en los últimos años, debido al mejor conocimiento de la patoge-

Tabla X. International Prognostic Scoring System (IPSS)

Puntos	0	0,5	1	1,5	2
Blastos en médula ósea	< 5%	5-10%		11-20%	21-30%
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenias	0 o 1	2 o 3			
<p>Cariotipo bueno: normal, del 5q aislada, del 20q aislada, del Y aislada Cariotipo intermedio: trisomía 8, dos anomalías, otra anomalía aislada Cariotipo malo: anomalías muy complejas (más de dos), anomalías del cromosoma 7</p>					
Grupo de riesgo Pronóstico	Puntuación		Supervivencia media		
Bajo	0		5,7 años		
Intermedio 1	0,5-1		3,5 años		
Intermedio 2	1,5-2		1,2 años		
Alto	2,5-3,5		0,4 años		
Tomado de Greenberg <i>et al.</i> , 1997.					

nia de los SMD (citogenética, cambios epigenéticos), se ha demostrado que ciertos agentes (5-azacitidina, lenalidomida) pueden cambiar la historia natural de la enfermedad.

La elección del tratamiento debe realizarse de forma individualizada y escalonada de acuerdo con los modelos pronósticos anteriormente descritos, la edad y el estado general del paciente, y la presencia de comorbilidades.

Modalidades de tratamiento

Sin tratamiento

No todos los sujetos con un SMD requieren tratamiento. Si el paciente está asintomático, no presenta citopenias graves, no tiene exceso de blastos y no se observa una citogenética desfavorable, no precisa tratamiento. Sólo serán tratados los pacientes que presenten citopenias

significativas (sintomáticas) y los de alto riesgo, siempre que tengan un estado general adecuado y no presenten comorbilidades importantes. El resto son subsidiarios de observación y seguimiento periódico.

Tratamiento de soporte

Se basa en la administración periódica de transfusiones de concentrados de hematies y de plaquetas, y antibióticos en pacientes neutropénicos o con infecciones. Es necesario en la mayoría de los casos.

Hay que tener en cuenta que en los pacientes politransfundidos es necesario administrar un tratamiento quelante del hierro para evitar o disminuir la sobrecarga férrica y la hemosiderosis postransfusional. Existen diversos agentes quelantes; clásicamente, se ha utilizado la desferrioxamina; su principal inconveniente es que su administración

es subcutánea o intravenosa, y tiene una pobre penetración intracelular, por lo que últimamente se han desarrollado fármacos más eficaces de administración oral como el deferasirox y la deferriprona. La quelación es imprescindible cuando la ferritina sérica es mayor de 1.000 ng/ml, pues está demostrado que se asocia a una peor supervivencia.

Factores de crecimiento hematopoyético

- *Eritropoyetina (EPO)*: la EPO aumenta los niveles de hemoglobina en un subgrupo de pacientes con SMD, especialmente en aquellos con EPO endógena baja y que tienen escasos o nulos requerimientos transfusionales. Tiene un efecto dosis y se puede asociar a factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF).
- *G-CSF*: es eficaz en los pacientes neutropénicos; puede tener cierta sinergia con la EPO, y existen datos de un impacto favorable en la supervivencia cuando se administran conjuntamente en los sujetos de bajo riesgo.

Agentes hipometilantes

- *5-azacitidina*: ha sido el primer fármaco que ha cambiado la historia natural de la enfermedad, al demostrar una ventaja en la supervivencia frente al clásico tratamiento de soporte en los pacientes de alto riesgo. La 5-azacitidina disminuye las necesidades transfusionales, el número de blastos y la evolución a leucemia aguda, si bien las respuestas son del 40-60% y de poca duración (mediana 15 meses).

- *Decitabina*: agente de eficacia similar a la 5-azacitidina, pero existe menos experiencia con él.

Agentes inmunomoduladores

- *Lenalidomida*: es un derivado de la talidomida con efecto antianangiogénico y anticitocinas que potencia la señalización de la EPO. Es especialmente eficaz en los pacientes con delección 5q, con una tasa de respuestas del 75% y también en los pacientes con anemia de bajo riesgo sin delección 5q, aunque con menor índice de respuestas (40%).

Agentes inmunosupresores

Existen evidencias de que algunos SMD tienen una base autoinmune, es decir, la enfermedad está mediada inmunológicamente, por lo que un subgrupo de pacientes pueden responder a un tratamiento inmunosupresor; el factor predictivo más importante de respuesta al mismo es la presencia de un SMD hipoplásico; en estos pacientes la hipoplasia está mediada por un mecanismo inmunológico (a través de linfocitos T) y el 30% pueden responder.

Los principales fármacos usados son una combinación de globulina antitímocítica (ATG) con ciclosporina.

Quimioterapia intensiva tipo leucemia aguda mieloide y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

La quimioterapia está indicada en pacientes de alto riesgo con el objetivo de modificar la historia natural de la enfermedad, frenar su evolución y pro-

longar la supervivencia. Se deberá emplear a continuación un alo-TPH con intención curativa, siempre que exista donante y que las características del paciente lo permitan por su edad, estado general y ausencia de comorbilidades.

La única modalidad terapéutica que se ha demostrado curativa en los SMD es el alo-TPH. Hasta hace pocos años, sólo se podía aplicar a una mínima proporción de pacientes, aquéllos menores de 45 años y con donante apropiado por su alta morbimortalidad. En la actualidad el uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (mini-alo-TPH), con menor morbimortalidad y aceptable tolerancia, el mejor control de la enfermedad del injerto contra el huésped y el empleo de otras fuentes de progenitores hematopoyéticos, como el cordón umbilical, hacen que podamos ofrecer un alo-TPH a una mayoría de pacientes de alto riesgo, incluso hasta los 70 años.

Esquema general del tratamiento

Paciente de bajo riesgo

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo son mejorar la calidad de vida y, en la medida de lo posible, prolongar la supervivencia. En estos casos está demostrado que las terapias que disminuyen las necesidades transfusionales, así como un adecuado tratamiento quelante, alargan la supervivencia (fig. 4).

Paciente de alto riesgo

Estos pacientes tienen mal pronóstico, con una rápida evolución a leucemia aguda y una corta supervivencia,

por lo que si el sujeto es joven y no presenta comorbilidades, el objetivo debe ser la curación; así, pues, se realizará, siempre que sea posible, un alo-TPH. Si éste no está indicado o no es posible, el tratamiento se basa en esquemas de quimioterapia intensiva tipo leucemia mieloblástica o en los agentes hipometilantes.

Cuando el paciente desarrolla una leucemia aguda, el tratamiento que se instaura es el correspondiente a esta enfermedad, si bien el pronóstico es malo. Ello está motivado por la escasa respuesta de las leucemias secundarias a la terapia convencional, y por una mayor tasa de morbimortalidad por las complicaciones del tratamiento en este grupo de pacientes de edad avanzada.

FORMAS ESPECIALES DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Síndromes mielodisplásicos secundarios (relacionados con tratamientos radioterápicos y/o quimioterápicos)

Diversos agentes utilizados para el tratamiento del cáncer poseen un reconocido potencial mutagénico, especialmente los alquilantes. Por ello, algunos pacientes tratados con dichos agentes pueden desarrollar un cuadro hematológico superponible al de los SMD. Suele acaecer entre 5-10 años después del tratamiento (si se trata de agentes alquilantes) o 2-3 años (si se trata de inhibidores de la topoisomerasa II); clínicamente, se manifiesta con pancitopenia, y la médula es hipoplásica con fibrosis, displasia trilineal y escasos blastos; con el tiempo se produce un exceso de blastos, que aboca ineludiblemente en una leucemia aguda mieloblástica.

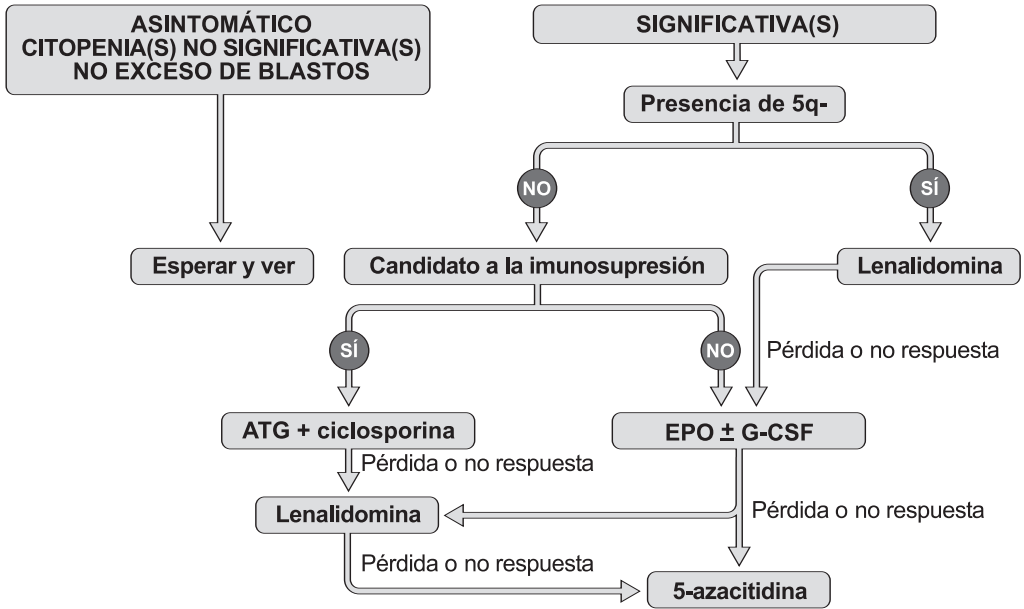


Fig. 4. Esquema de tratamiento de los síndromes mielodisplásicos en pacientes de bajo riesgo. ATG: globulina antitimocítica; EPO: eritropoyetina; G-CSF: factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas.

La respuesta terapéutica es escasa, y sorprende que en la gran mayoría de casos se pueden demostrar alteraciones citogenéticas específicas, que comprometen casi siempre al cromosoma 7 (monosomía 7) y/o al 5. Además del tipo de citostático usado, la edad avanzada y la esplenectomía aumentan el riesgo de SMD secundario.

Síndrome mielodisplásico infantil

Estas raras enfermedades predominan en niños varones menores de 15 años, y constituyen un grupo heterogéneo clínica y morfológicamente. Entre ellas son más frecuentes los subtipos agresivos con rápida evolución a leucemia aguda.

Existen dos grupos definidos según afecten a niños menores o mayores de 5 años: en menores de 5 años suele ser un cuadro híbrido de SMD/SMP tipo leucemia mielomonocítica crónica juvenil, de mal pronóstico (véase más adelante); en mayores de 5 años las características son similares a las de un SMD del adulto, suelen ser de alto riesgo y con frecuente afectación del cromosoma 7 (monosomía del 7).

Síndrome mielodisplásico hipocelular o hipoplásico

Se trata de un SMD que, en vez de tener una médula ósea normocelular o hiperclular, cursa con una médula hipocelular desde su inicio. Esta cir-

cunstancia se da en el 10-15% de los SMD; se requiere una biopsia medular para constatar la presencia de una médula ósea hipocelular y demostrar que la celularidad medular ocupe menos del 30% de la extensión del cilindro óseo si el paciente tiene menos de 60 años, y menos del 20% si es mayor de esta edad. Hay que hacer un diagnóstico diferencial con la aplasia medular y las leucemias agudas hipocelulares (tabla XI).

Síndrome mielodisplásico hiperfibrótico

Se trata de un SMD que cursa con intensa fibrosis medular demostrada en la biopsia de médula ósea, en la que, además, se aprecia displasia trilinea y aumento de los megacariocitos y megacarioblastos medulares. Dicha proliferación megacarioblástica se relaciona patogénicamente con la producción de reticulina y colágena medular.

Cursa con intensa pancitopenia, ausencia de hepatoesplenomegalia y supervivencia más corta que la AREB. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con la mielofibrosis primaria (que tiene gran esplenomegalia, y presenta dacriocitos y reacción leucoeritroblástica) y con la leucemia aguda megacarioblástica (en la que suele haber blastosis en la sangre periférica).

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS/ MIELOPROLIFERATIVOS

Se trata de un grupo de enfermedades clonales de la células hematopoyéticas con características mixtas mielodisplásicas y mieloproliferativas desde el inicio de la enfermedad.

Se distinguen tres enfermedades:

- Leucemia mielomonocítica crónica.
- Leucemia mioide crónica atípica.
- Leucemia mielomonocítica juvenil.

Leucemia mielomonocítica crónica

Es la más frecuente de los SMD/SMP. Se trata de una enfermedad crónica que afecta a pacientes mayores, predominantemente varones, y que se caracteriza por la aparición de leucocitosis y monocitosis absoluta superior a $1 \times 10^9/l$.

Los pacientes se presentan con alteración del estado general, y es habitual la presencia de hepatoesplenomegalia y, en ocasiones, adenopatías e infiltración cutánea.

Analíticamente, suele cursar con anemia normocítica-normocrómica y leucocitosis con monocitosis como rasgo definitorio. Puede haber hipergammaglobulinemia policlonal (a veces mono-

Tabla XI. Diagnóstico diferencial de síndrome mielodisplásico hipoplásico

Aplasia medular	En el síndrome mielodisplásico hipoplásico hay displasia y alteraciones citogenéticas que son raras en la aplasia medular (5%)
Leucemia aguda hipocelular	La anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) hipocelular tiene menos de un 20% de blastos respecto al total hipocelular de células nucleadas

clonal), hiperuricemia, aumento de la LDH y de la lisozima o muramidasa sérica y, ocasionalmente, fenómenos autoinmunes asociados, como la prueba de Coombs directa positiva.

La médula ósea muestra una proliferación de la línea monocítica asociada a rasgos dishematopoyéticos.

Los criterios diagnósticos se exponen en la tabla XII.

Se evidencian alteraciones citogenéticas inespecíficas en el 30% de los pacientes; las más frecuentes afectan a los cromosomas 7 y 8: deleción 7p/-7, +8. Existe una alteración citogenética específica, la t(5;12)(q31-p12), con reordenamiento del gen de fusión *TEL/PDGFRβ*.

El curso clínico es muy variable, con una mediana de supervivencia de 18-24 meses y evolución a leucemia aguda mieloblástica en el 15-40% de los casos. Las principales causas de muerte son infecciones, hemorragias y progresión a leucemia aguda mieloblástica.

Las opciones de terapia en esta enfermedad también son variadas: tratamiento de soporte, hidroxiurea, agentes hiometilantes (5-azacitidina) o alo-TPH con intención curativa en pacientes jóvenes con donante apropiado.

Los sujetos que presentan la alteración citogenética específica t(5;12)

(q31-p12) del *TEL/PDGFRβ* pueden responder al imatinib.

Leucemia mieloides crónica atípica

Es una entidad con características similares a la leucemia mieloides crónica pero con dos rasgos característicos diferenciales:

- Ausencia del cromosoma Filadelfia (Ph¹) y reordenamiento *BCR/ABL*.
- Presencia de marcados rasgos displásicos que afectan a todas las líneas hematopoyéticas.

No suele haber basofilia ni monocitosis o ésta es mínima.

Es una entidad extremadamente rara y de curso clínico agresivo con una supervivencia de 12-14 meses.

El tratamiento es similar al de la LMMC con alo-TPH siempre que sea posible.

Leucemia mielomonocítica juvenil

Es una enfermedad hematopoyética clonal de la infancia, muy infrecuente, y que cursa con proliferación de las series

Tabla XII. Criterios diagnósticos de la leucemia mielomonocítica crónica

- Monocitosis persistente >1 x 10⁹/l
- Ausencia del cromosoma Filadelfia o reordenamiento *BCR/ABL*
- <20% de blastos (mieloblastos, monoblastos y promonocitos) en la sangre periférica y en la médula ósea
- Displasia morfológica en una o más líneas
- En caso de ausencia de displasia o mínima displasia se requiere
 - Anomalía citogenética clonal adquirida
 - Monocitosis persistente >3 meses
 - Exclusión de otras causas de monocitosis reactiva

monocítica (monocitosis absoluta $>1 \times 10^9/l$) y granulocítica ($<20\%$ de blastos en la sangre periférica y en la médula ósea) y ausencia del cromosoma Ph¹ y reordenamiento *BCR/ABL*.

En la médula se objetiva la hiperplasia del componente granulomonocítico y presencia de displasia, menor que en el caso anterior.

Es frecuente la afectación del cromosoma 7 en forma de monosomía o deleción.

Clínicamente, suele haber visceromegalias y adenopatías, y el curso clínico es invasivo, el pronóstico es pobre y el único tratamiento eficaz es el alo-TPH.

ANEMIAS DISERITROPOYÉTICAS CONGÉNITAS

Se definen como tales un conjunto de trastornos de herencia autosómica recesiva, caracterizados por diseritro-

poyesis con aborto intramedular. Cursan con anemia macrocítica, ictericia, acortamiento de la vida media de los hematíes y eritroblastos muy aberrantes en la médula ósea.

Se clasifican en tres grandes grupos de acuerdo con las alteraciones morfológicas de los eritroblastos:

- *Tipo 1*: destacan los cambios megaloblásticos y los puentes de cromatina internucleares.
- *Tipo 2*: o anemia diseritropoyética congénita tipo HEMPAS (del inglés *hereditary erythroblast multinuclearity with positive acidified serum test*), caracterizada por eritroblastos binucleados y multinucleados. Es la más frecuente y cursa con un test de Ham positivo (test de hemólisis ácida).
- *Tipo 3*: aparecen eritroblastos gigantes multinucleados.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS. LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

*Por el Dr. J. M.^a Moraleda,
Dr. J. F. Tomás

Introducción. Linfopoyesis. Leucemia linfática crónica. Otros síndromes linfoproliferativos con expresión leucémica.

INTRODUCCIÓN

Dentro del término “síndromes linfoproliferativos” (SLP) se incluye a un conjunto de hemopatías malignas, que tienen en común la proliferación y/o acumulación de las células del sistema linfoide como resultado de su expansión de naturaleza clonal. En este capítulo vamos a considerar sólo la leucemia linfoide crónica (LLC) y otras entidades de evolución crónica con expresión leucémica (tabla I). Otros tipos de SLP como la leucemia aguda linfoide, los linfomas y el mieloma se estudian en otros capítulos.

Actualmente se considera que los SLP surgen de la expansión clonal de los linfocitos en alguno de los estadios evolutivos de su diferenciación normal (figs. 1 y 2). Por tanto, para facilitar su comprensión, nos parece de utilidad realizar un breve resumen de la hematopoyesis linfoide.

LINFOPOYESIS

Las células del sistema linfoide tienen como misión fundamental el reconocimiento y la eliminación de las moléculas extrañas al organismo. Esto es posible gracias al desarrollo de la respuesta inmune, que consta de dos brazos principales: la respuesta inmune innata y la adaptativa. La respuesta inmune innata es la primera línea de defensa y está compuesta, además de por los neutrófilos y los macrófagos, por células *natural killer* (NK), células T CD3+CD56+ y células T $\gamma\delta$. Estas células poseen receptores tipo Toll en su membrana, y perforinas y granzimas en el citoplasma, con las que provocan la necrosis o apoptosis de los microorganismos. Juegan un papel central en la barrera defensiva de la piel y las mucosas, pero su defensa es inespecífica y no guarda memoria.

La respuesta inmune adaptativa comprende una compleja serie de

Tabla I. Clasificación de los síndromes proliferativos

De origen linfoide B

- Leucemia linfática crónica (LLC-B)
- Leucemia prolinfocítica B
- Tricoleucemia o leucemia de células peludas
- Linfomas leucemizados

De origen linfoide T

- Leucemia prolinfocítica T
- Leucemia de linfocitos grandes granulares
- Leucemia-linfoma T del adulto
- Micosis fungoides. Síndrome de Sézary

interacciones celulares cuyo resultado final es la formación de anticuerpos y de células inmunológicamente reactivas contra un antígeno específico. La respuesta adaptativa es altamente específica y guarda memoria, es decir, que cada elemento de la misma reconoce, recuerda y responde sólo a una configuración antigénica determinada. Los receptores específicos de los antígenos en las células B y T son los receptores de inmunoglobulinas (Ig) y el de célula T, respectivamente. La presentación de antígenos a las células T se realiza obligadamente por medio de las células presentadoras de antígeno (CPA), en el contexto de las moléculas HLA del complejo mayor de histocompatibilidad.

Las células progenitoras de los linfocitos surgen en la médula ósea a partir de la célula madre (*stem*) pluri-potencial, común a la serie linfoide y mieloide. Para poder ejercer su función como células efectoras del sistema inmune, los precursores linfoides deben sufrir un proceso de diferenciación y maduración que tiene dos fases: una independiente de los antígenos y otra dependiente de los mismos. La primera fase la realizan los linfocitos B

en la médula ósea y los T en el timo. Estos órganos poseen factores locales que favorecen el desarrollo de las características propias de la célula B o T y conforman el denominado "tejido linfoide central".

Una vez procesados en la médula ósea y en el timo, los linfocitos B y T inmunológicamente competentes alcanzan la circulación sanguínea y se alojan en el tejido linfoide periférico, constituido por los ganglios linfáticos, el bazo, el anillo de Waldeyer y los acúmulos linfoides dispersos en la mucosa del tubo digestivo (placas de Peyer), del tracto respiratorio y del genitourinario. En los ganglios linfáticos es donde, tras el contacto con el antígeno, los linfocitos B y T se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos y linfocitos T efectores, respectivamente (figs. 1 y 2).

Linfocitos B

Las células B maduras comprenden el 10-15% de los linfocitos de la sangre periférica, el 25-50% de los del ganglio y del bazo, y el 10% de los de la médula ósea. Estas células se

Síndromes linfoproliferativos. Leucemia linfática crónica

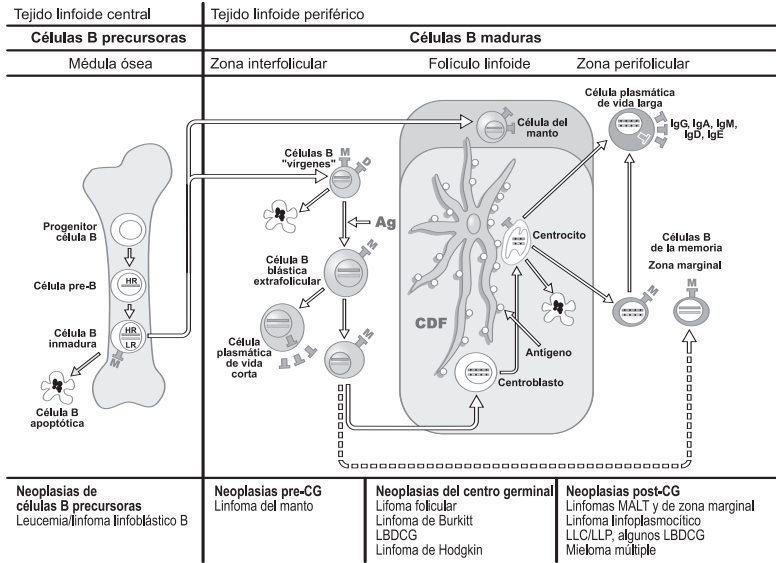


Fig. 1. Diferenciación de los linfocitos B en la médula ósea y el ganglio linfático y su relación con las neoplasias linfoides (explicación en el texto).

Ag: antígeno; CG: centro germinal; CDF: célula dendrítica folicular; LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; LLC/SLL: leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico pequeño.

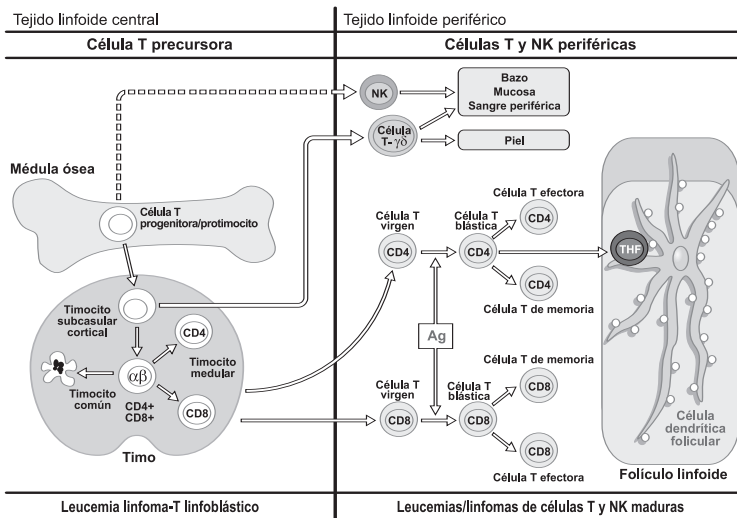


Fig. 2. Diferenciación de los linfocitos T en el timo y el ganglio linfático y su relación con las neoplasias linfoides (explicación en el texto).

Ag: antígeno; NK: *natural killer*; THF: célula Thelper folicular.

caracterizan por poseer Ig de superficie, que le sirven como receptores para reconocer a los antígenos. También expresan receptores de superficie para la región Fc de la IgG y para la fracción C3 del complemento (C3d, C3b).

El proceso de diferenciación y maduración del linfocito B en la médula ósea se representa esquemáticamente en las figuras 1 y 3. La primera evidencia de diferenciación B en los progenitores linfoides es el reordenamiento de los genes que codifican la síntesis de las regiones variables de las cadenas pesadas (HR) y, posteriormente, de las ligeras (LR), de la molécula de Ig. La naturaleza específica de esta reorganización genética es la base de la especificidad de los anticuerpos. En el siguiente estadio madurativo, las células pre-B presentan en su citoplasma la HR de la IgM (Clgμ).

Posteriormente evolucionan a células B inmaduras que ya no expresan Clgμ sino moléculas de IgM en su superficie (SlgM). Finalmente, la célula B madura "virgen" expresa SlgD, además de SlgM.

Las células B "vírgenes", que suelen ser CD5+, son linfocitos pequeños que circulan en la sangre periférica y también ocupan los folículos primarios y las zonas del manto folicular de los ganglios linfáticos. Al encontrar el antígeno que encaja específicamente en sus receptores de superficie, las células B "vírgenes" se transforman, proliferan y maduran en células plasmáticas o de memoria. Esta maduración en célula plasmática de vida corta se produce directamente tras la unión con el antígeno fuera del centro germinal e independiente de las células T; es la respuesta primaria de anticuerpos IgM, y existe controversia sobre si en la misma se produce hipermutación somática de

los genes que codifican las regiones variables de las cadenas pesadas de las Ig (*IgV_H*). Otras células B expuestas al antígeno emigran al centro del folículo primario, donde proliferan y se transforman en centroblastos, y modulan la expresión de varias moléculas. Se elimina la expresión de BCL-2, y aparece la de CD10 y BCL-6, que no se expresaba en las células "vírgenes" y que, posteriormente, desaparece en las células B de memoria y en las plasmáticas. En el centro germinal se desarrolla una hipermutación somática de los genes de las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras de las Ig, y el cambio de clase de cadena pesada de IgM a IgG o IgA. Los centroblastos maduran a centrocitos que expresan Slg diferentes a sus precursores como consecuencia de las mutaciones producidas. Los centrocitos con mayor afinidad por el antígeno que está expuesto por las células foliculares dendríticas y merced a la interacción con éstas y con las células T son rescatados de la apoptosis, vuelven a expresar BCL-2, pierden la expresión de BCL-6 y se diferencian en células plasmáticas de vida larga o de memoria (fig. 1). Las células B de memoria posgerminales se sitúan en la zona marginal del folículo linfoide, pero también emigran a la sangre periférica y se localizan en la pulpa blanca del bazo y en el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*).

Además de las moléculas ya descritas, las células B (y, como posteriormente veremos, las T) expresan otras proteínas de superficie celular que median o refuerzan funciones celulares específicas. Dichas moléculas pueden ser identificadas por anticuerpos monoclonales y sirven de marcadores de un estadio madurativo determinado (fig. 3).

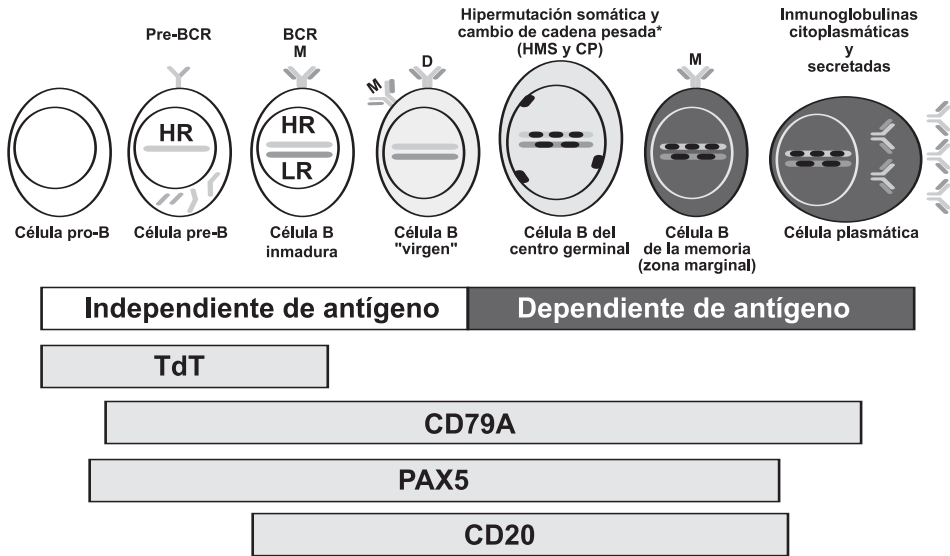


Fig. 3. Estadios madurativos del linfocito B y su inmunofenotipo. La enzima TdT se presenta en los precursores linfoides, tanto B como T. La expresión de CD79A y PAX5 coincide con el reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas y la expresión de CD20 con las de las cadenas ligeras. BCR: *B cell receptor* (receptor de la célula B).

Linfocitos T

Los linfocitos T son los responsables de la inmunidad celular, es decir, de los fenómenos de citotoxicidad, hipersensibilidad retardada, rechazo de injertos y de la reacción del injerto contra el huésped.

Los linfocitos T maduros suponen el 70-80% de los linfocitos normales de la sangre periférica, el 90% de los del conducto torácico y el 30-40% de los presentes en los ganglios linfáticos y el bazo. Se caracterizan por la presencia en su superficie del complejo CD3-receptor de célula T.

El proceso de diferenciación y maduración de los precursores de los linfocitos T originados en la médula ósea (pro-timocitos) se realiza en las diferentes zonas del timo bajo la influencia del

microambiente epitelial (figs. 2 y 4). Las células T maduras antígeno-específicas se producen en la corteza tímica. Las células T que reconocen péptidos propios se eliminan por apoptosis. Los timocitos corticales tienen un fenotipo T inmaduro y expresan TdT CD1a, CD3, CD5 y CD7. El CD3 se expresa primero en el citoplasma antes del reordenamiento completo del gen del receptor de la célula T y, posteriormente, se exporta a la membrana (fig. 4). Los linfocitos subcapsulares inicialmente son negativos para CD4 y CD8, pero los corticales ya coexpresan ambos, y los timocitos medulares sólo expresan uno de ellos. Hay dos clases de células T, las $T\alpha\beta$ y las $T\gamma\delta$, que se diferencian en la estructura del receptor de célula T.

En la figura 4 puede observarse cómo las células T primitivas proceden

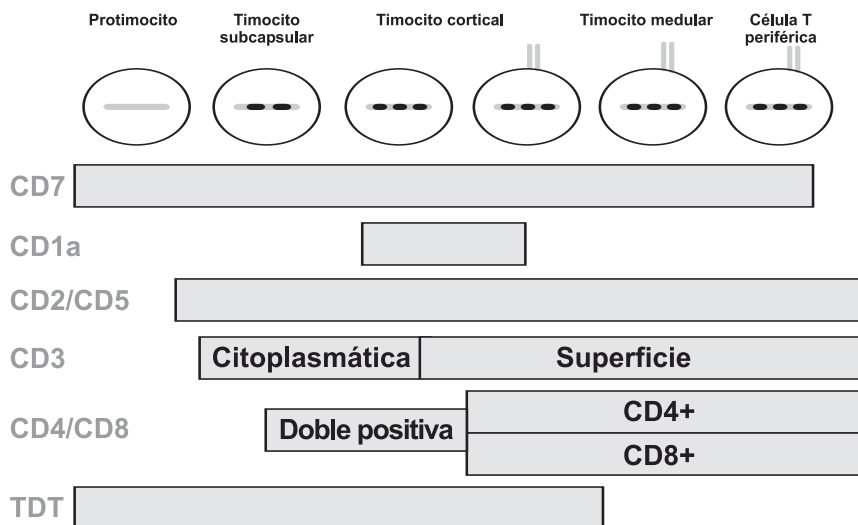


Fig. 4. Inmunofenotipo de los diferentes estadios madurativos de la célula T.

al reordenamiento de los genes que regulan la síntesis del receptor antigénico T, que servirá para reconocer y responder selectivamente a los antígenos extraños y también para discriminar los de histocompatibilidad propios y no propios.

Dicho receptor está asociado a la molécula CD3, reconocible en la superficie del timocito maduro. Simultáneamente, las células T van adquiriendo y perdiendo otros marcadores de superficie que definen su estadio madurativo y su capacidad funcional. Así, el timocito precoz expresa el CD7, y el común exhibe el CD1 y, al mismo tiempo, CD4 y CD8. A partir del timocito maduro, la población linfocida T se divide en dos subpoblaciones, una de ellas con actividad inductora-colaboradora o *helper* (CD4+, CD8-), y otra con actividad citotóxica-supresora (CD4- CD8+). El TdT se pierde en el

estadio de linfocito maduro, mientras que otros marcadores, como el CD2, el CD5 o el CD7, persisten en estadios posteriores (fig. 4).

Los linfocitos T maduros pasan a la sangre periférica y, posteriormente, se sitúan en la zona paracortical del ganglio linfático y forman un manguito perivascular alrededor de las arteriolas esplénicas. Los linfocitos T, y en menor grado los B, mantienen una constante recirculación entre la sangre y los tejidos, lo que permite una vigilancia inmunológica permanente.

En contraste con los linfocitos B, que reconocen los antígenos en su conformación primitiva, para que se produzca el reconocimiento de los linfocitos T es preciso que los antígenos sean procesados en pequeños péptidos y presentados junto con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Esta función de procesa-

miento antigénico es llevada a cabo por las CPA. La exposición al antígeno extraño determina la proliferación y la ulterior diferenciación de los linfocitos T en los diversos subtipos de células efectoras, en un complejo y equilibrado proceso en el que intervienen las células del sistema mononuclear fagocítico y en el que se liberan gran cantidad de citocinas. El reconocimiento del antígeno se produce por el receptor antigénico del linfocito T, en conexión con el sistema HLA; concretamente, las células T colaboradoras (CD4+) reconocen los determinantes HLA de clase 2, y las células T citotóxicas-supresoras (CD8+), los determinantes de clase 1. Un pequeño número de linfocitos T persisten, tras la exposición al antígeno, como células de la memoria capaces de desarrollar una respuesta más rápida y efectiva si el organismo es expuesto de nuevo al mismo antígeno.

Además de los linfocitos B y T, el 15% de los linfocitos circulantes conforman las denominadas "células agresoras naturales" (NK). Éstas tienen morfología de linfocitos grandes granulares, no expresan el complejo CD3-receptor de célula T y son positivas para los antígenos CD16 y CD56, así como para el CD2 y el CD7. Estas células poseen receptores de membrana para el fragmento Fc de la IgG y presentan actividad citolítica directa, ya sea mediada por la región Fc de los anticuerpos o independiente de los mismos (actividad citolítica natural, no mediada por el sistema HLA, dependiente de los receptores *killer* activadores y receptores *killer* inhibidores [KIR]). Las células NK tienen un importante papel en la vigilancia y destrucción de las células que espontáneamente sufren transformación maligna y en la defensa contra las infecciones víricas.

El paralelismo del fenotipo inmunológico de las células neoplásicas en los SLP con la ontogenia de los linfocitos B y T normales expuesta previamente hace que en la actualidad estos últimos se consideren como una proliferación clonal que surge en alguna de las etapas del desarrollo evolutivo normal de los linfocitos (figs. 1 y 2). En la tabla I se muestra una clasificación de los SLP crónicos con expresión leucémica basada en su origen B o T.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

La LLC es un SLP ocasionado por la expansión neoplásica de un clon de linfocitos B inmunológicamente incompetentes. Se caracteriza por la acumulación de linfocitos B de aspecto maduro en la sangre periférica, en la médula ósea, en el bazo y en los ganglios linfáticos. La enfermedad tiene un curso clínico muy heterogéneo, con pacientes que viven décadas sin necesidad de tratamiento y otros con una evolución rápidamente fatal. Por tanto, la identificación de los factores biológicos asociados a la evolución clínica (factores pronósticos) es de la máxima importancia para el enfoque terapéutico.

La LLC es el tipo más frecuente de leucemia en la práctica clínica en Occidente (30% del total), con una incidencia de 3-4 casos por cada 100.000 habitantes/año. La mediana de edad en el diagnóstico es de 72 años; casi el 70% de los pacientes son mayores de 65 años, y tan sólo el 10-15%, menores de 50 años. Afecta más a los varones que a las mujeres, con una proporción 2:1, y a los sujetos de raza blanca. Asimismo, las personas con historia familiar de SLP tienen riesgo de contraer la enfermedad y existen grupos (*cluster*) familiares de LLC.

Etiopatogenia

La etiología de la LLC es desconocida. No se ha relacionado con virus ni con radiaciones ionizantes. Sin embargo, tiene un claro componente genético. Se han documentado familias con múltiples casos de LLC, y se estima que el riesgo de padecer la enfermedad entre los familiares de primer grado de los pacientes con LLC es de dos a siete veces superior al normal. Además, un porcentaje no desdeñable de estos familiares presentan un pequeño número de linfocitos monoclonales en la sangre periférica (la denominada "linfocitosis B monoclonal"). Las características clínicas de la LLC familiar no difieren de las formas esporádicas, pero se presenta en sujetos más jóvenes.

Datos recientes apuntan la posibilidad de que alteraciones en diversos pro-

tooncogenes y/o genes supresores tumorales sean claves en el desarrollo y en la evolución de la enfermedad. La alteración genética más frecuente en la LLC es la deleción 13q.14, e implica la pérdida de dos micro-ARN (mir-15a mir16-1), lo que confiere ventaja proliferativa a la célula. También es frecuente la deleción 11q23, que implica al gen *ATM* (*ataxia telangiectasia mutated*), y la deleción 17p13, que afecta al gen *p-53*, que intervienen en la regulación de la apoptosis, y se han relacionado con la progresión de la enfermedad y con pronóstico adverso de la misma.

Desde el punto de vista de la cinética celular, la LLC es una enfermedad más acumulativa que proliferativa, lo que explica gran parte de sus manifestaciones clínicas (fig. 5).

En la LLC, los linfocitos neoplásicos se acumulan progresivamente porque tienen una vida media más larga que

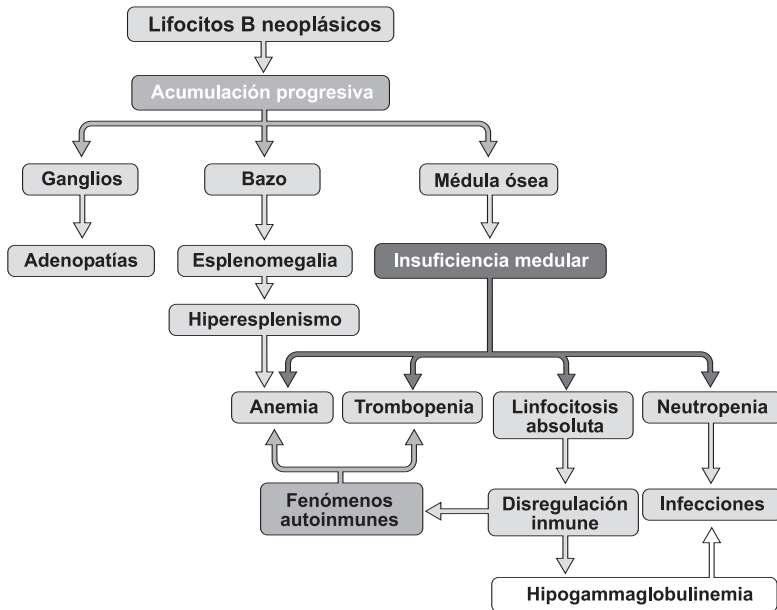


Fig. 5. Fisiopatología clínica de la leucemia linfática crónica.

los normales. Ello es debido a la inhibición de la apoptosis o muerte celular programada. La apoptosis está regulada, entre otros, por el gen *BCL-2*, cuya expresión se encuentra incrementada en la LLC. De forma similar, la progresión de la enfermedad se ha asociado a deleciones del gen *RB1*, sobreexpresión del *c-myc* o mutaciones del gen supresor tumoral *p-53*.

En los últimos años se ha dado también relevancia al papel del receptor del linfocito B (RCB) en la patogenia de esta enfermedad a través de un proceso de selección antigénica y de activación celular mediada por dicho receptor. El sesgo en el uso de familias V_H y la utilización repetitiva de regiones V_HDJ_H/V_LD_L con RDC_H3 así lo sugieren.

Cuadro clínico

La LLC tiene un comienzo típicamente lento e insidioso. Los motivos de consulta más frecuentes son el aumento de los ganglios linfáticos superficiales, cansancio, debilidad y pérdida de peso. Sin embargo, en más de la mitad de los casos la enfermedad se descubre accidentalmente al realizar un hemograma de rutina en individuos asintomáticos.

La aparición de los signos y síntomas de la enfermedad guarda una estrecha relación con la infiltración de los tejidos linfoides y de la médula ósea, y con las alteraciones de la inmunidad (fig. 5).

La característica clínica más relevante es la presencia de adenopatías, que, salvo en estadios muy precoces, se presentan en múltiples territorios ganglionares (cervicales, axilares, inguinales) de forma simétrica. Su tamaño es variable, usualmente

moderado, aunque pueden aumentar mucho en estadios avanzados. Son de consistencia elástica, no adheridas e indoloras. Pueden causar síntomas compresivos, dependiendo de su localización; pero esta eventualidad se produce más raramente que en los linfomas.

Una esplenomegalia dura e indolora se presenta en el curso de la evolución de la mayoría de los pacientes; en casos aislados rebasa la línea umbilical y se producen síntomas compresivos abdominales (sensación de plenitud o saciedad precoz). Menos frecuente es la hepatomegalia, de poco volumen, por infiltración linfoide portal.

La infiltración de la médula ósea provoca el desplazamiento de los progenitores hematopoyéticos normales y un síndrome de insuficiencia medular, que aparece en estadios evolutivos tardíos. Se manifiesta por síntomas progresivos de anemia, diátesis hemorrágica y tendencia a infecciones.

La disregulación del sistema inmune asociada a la LLC se manifiesta por un déficit de producción de Ig normales y por el desarrollo de autoanticuerpos. Ello explica la anemia hemolítica autoinmune y la trombopenia inmune observadas hasta en el 25-30% de los pacientes (síndrome de Evans si son combinadas). Mucho más frecuentes son las infecciones de repetición, particularmente las del aparato respiratorio por bacterias encapsuladas (*Neumococo*, *Haemophilus*), secundarias a hipogammaglobulinemia grave. En el curso de la evolución, las alteraciones de la inmunidad celular se hacen más patentes como consecuencia del tratamiento, y no son raras las infecciones por gérmenes oportunistas como el *Pneumocystis jirovecii*, micobacterias o los virus (citomegalovirus [CMV], herpes simple [VHS], zóster, virus de Epstein-



Fig. 6. Herpes zóster intercostal en paciente con leucemia linfática crónica.

Barr [VEB] o parvovirus), que pueden ocasionar aplasia de células rojas pura o herpes zóster (fig. 6). Las infecciones son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en la LLC.

Las manifestaciones clínicas como consecuencia de la afectación extraganglionar son infrecuentes en la LLC, pero ocasionalmente pueden presentarse infiltraciones en la piel en forma de nódulos en otras localizaciones, como el tubo digestivo, el sistema nervioso central o de las glándulas lacrimales y parotídeas (síndrome de Mikulicz).

Datos de laboratorio

Hemograma

- Linfocitosis absoluta. La presencia de linfocitosis persistente es el dato biológico más característico de la LLC (tabla II). La cifra de leucocitos es muy variable, oscilando entre 15 y 150 x 10⁹/l. De ellos el 90% o más son linfocitos maduros aparentemente normales, de pequeño tamaño, núcleo redondo o levemente irregular con la cromatina condensada en grumos, y un citoplasma escaso y basófilo

(fig. 7). En el frotis de sangre periférica es típico encontrar restos nucleares (sombras de Gümprich), que se corresponden con células que se han roto al preparar la extensión (*smudge cells*). Ocasionalmente, pueden observarse prolinfocitos (linfocitos más grandes con un nucléolo prominente) pero en escasa proporción (<2%). En otras variantes como la LLC atípica los linfocitos son de mayor tamaño, el núcleo es más irregular y la cromatina está menos condensada, pero no presentan nucléolo.

- Se advierte una anemia normocítica y normocrómica de origen central en estadios avanzados de la enfermedad. Si existe un componente inmuno-hemolítico, la prueba de Coombs será positiva, y aparecerán esferocitos y un aumento de reticulocitos.
- Trombopenia, infiltrativa y/o inmune en estadios avanzados.

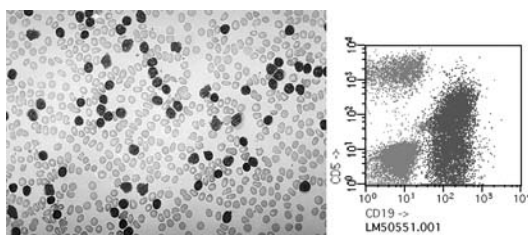
Medulograma. Biopsia ósea

El aspirado medular es hiper celular o normocelular, y muestra una infiltración linfoide de grado variable (30-100%), con características morfoló-

Tabla II. Diagnóstico de la leucemia linfática crónica (criterios del grupo internacional)

- Linfocitosis $\geq 5 \times 10^9/l$ (5.000/ μl) mantenida al menos 3 meses, a base de linfocitos clonales pequeños y maduros
- Inmunofenotipo: CD5+, CD19+, CD20+ débil, inmunoglobulina de superficie monoclonal débil (κ o λ), CD23+
- Linfocitos atípicos o inmaduros $\leq 5\%$

Fig. 7. Leucemia linfática crónica (LLC). A la izquierda, frotis de sangre periférica con linfocitos maduros y sombras de Gümprich. A la derecha, inmunofenotipo de LLC con células CD19+/CD5+.



gicas de linfocitos maduros, con cromatina en grumos y escaso citoplasma. La biopsia ósea demuestra, igualmente, una infiltración linfoide que puede adoptar cuatro patrones histológicos: nodular, intersticial, difuso o mixto entre ellos. El patrón difuso se corresponde con estadios avanzados de la enfermedad y pronóstico adverso. En contraste con otros SLP, la disposición de los infiltrados no es paratrabecular (fig. 8).

Biopsia ganglionar

En el ganglio linfático también existe una infiltración difusa por linfocitos B maduros, que adoptan un patrónseudofolicular con áreas centrales más pálidas, en las que existe una proporción variable de prolinfocitos y parainmunoblastos. La histología y las características

inmunofenotípicas son idénticas a las del linfoma linfocítico de células pequeñas. De hecho, se considera que ambas son la misma enfermedad. Se denomina "leucemia linfática crónica" cuando predomina el componente leucémico (afectación hemoperiférica y medular), y "linfoma linfocítico" cuando predomina la afectación ganglionar y la infiltración de médula ósea y sangre periférica es mínima o inexistente.

Fenotipo inmunológico

Los linfocitos de la LLC presentan un fenotipo inmunológico muy característico:

- Expresan antígenos de superficie de línea B como el CD19, aunque otros antígenos pan-B como el CD20, el CD22 y el CD79a se

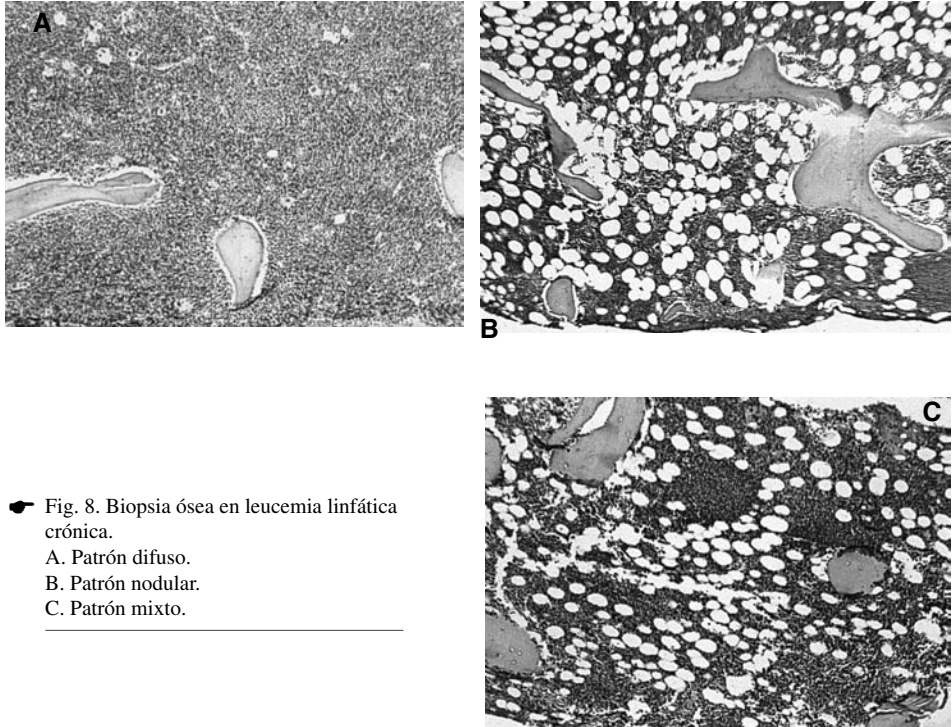


Fig. 8. Biopsia ósea en leucemia linfática crónica.
A. Patrón difuso.
B. Patrón nodular.
C. Patrón mixto.

expresan débilmente y algunos pueden ser negativos.

- Típicamente son CD5+ y CD23+, y tienen una expresión débil de SIg, IgM o IgD, con un solo tipo de cadena ligera (κ o λ), lo que es indicativo de monoclonalidad. Es llamativa la expresión de CD5, porque suele ser un antígeno de células T maduras. La expresión débil de CD20 y SIg orienta al diagnóstico de LLC y es útil para diferenciarla del linfoma del manto.
- Como veremos más adelante, la expresión de los antígenos ZAP70 y CD38 es variable, y se ha asociado a las formas mutadas de la enfermedad, que suelen tener un pronóstico adverso.

El inmunofenotipo es una herramienta fundamental para el diagnóstico tanto de las formas clásicas de LLC como de las variantes, así como para el diagnóstico diferencial con otros SLP (tabla III). Además, permite identificar la población clonal de linfocitos B, lo que es muy útil en el seguimiento de la enfermedad mínima residual y el control del tratamiento.

Proteinograma

- En la mayoría de los pacientes se desarrolla una hipogammaglobulinemia como consecuencia del trastorno madurativo y funcional de los linfocitos B.

Tabla III. Immunofenotipo en la leucemia linfática crónica (LLC). Puntuación diagnóstica

Marcador	LLC	Puntos	Otros SLP-B	Puntos
SIg	Débil	1	Fuerte	0
CD5	Positivo	1	Negativo*	0
CD23	Positivo	1	Negativo	0
CD79b/CD22	Débil	1	Fuerte	0
FMC7	Negativo	1	Positivo	0

Puntuación LLC: 4-5. Puntuación otros SLP-B: 0-2.

*Excepto el linfoma de células del manto.

SIg: inmunoglobulina de superficie monoclonal; SLP-B: síndromes linfoproliferativos B crónicos.

- Un pequeño porcentaje de casos segregan una paraproteína monoclonal IgM de escasa cuantía.

12 es la segunda alteración cromosómica en frecuencia (20%) y confiere un pronóstico intermedio.

Anomalías cromosómicas

Con técnicas de hibridación fluorescente *in situ* (FISH, del inglés *fluorescent in situ hybridization*) se demuestra que alrededor del 80% de los pacientes con LLC presentan anomalías del cariotipo (véase capítulo 32). El estudio de estas alteraciones es muy importante, ya que tienen valor pronóstico y pueden ayudar a la decisión terapéutica. Las deleciones en 13q14 se encuentran en casi la mitad de los pacientes, y este grupo, junto a los que no presentan alteraciones cromosómicas, tiene buen pronóstico. Las deleciones en 11q22-q23 que implican al gen *ATM* y afectan al 20% de los pacientes confieren un pronóstico adverso. Las deleciones del 17p13 que afectan a la p53 y se producen en el 10% de los pacientes se han asociado a progresión de la enfermedad, resistencia al tratamiento y mal pronóstico. La trisomía

Reordenamiento genético

Mediante técnicas de biología molecular es posible detectar reordenamientos de los genes que codifican las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras de las Ig en la LLC. El estudio del estado mutacional de estos genes ha permitido descubrir dos formas biológicas de LLC con diferente comportamiento clínico, y tiene un gran valor pronóstico. Hoy se conoce que biológicamente existen dos formas de LLC, una con mutaciones somáticas del locus del gen que codifica la región variable de las cadenas pesadas de las Ig (*IgV_H*), y otra forma sin mutaciones. Se hipotetiza que el grupo con mutaciones tiene su origen en un linfocito posgerminal, que ha tenido contacto con el antígeno y tiene memoria inmunológica, y que el que no tiene mutaciones se origina en células pregerminales, sin memoria inmunológica o

“vírgenes”, pero esta hipótesis es discutida. En cualquier caso, sí se ha demostrado que las formas mutadas tienen un curso más indolente y una supervivencia significativamente más larga que las no mutadas.

Criterios diagnósticos. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico suele ser fácil, en función de la presencia de adenopatías, esplenomegalia y, sobre todo, del examen de la sangre periférica. Una linfocitosis monoclonal persistente de $5 \times 10^9/l$ o mayor con un inmunofenotipo compatible con LLC es suficiente para establecer el diagnóstico (tabla II). El término “linfoma linfocítico pequeño” (SLL, del inglés *small lymphocytic lymphoma*) queda reservado a aquellos pacientes con infiltración ganglionar por células con un inmunofenotipo de LLC pero sin afectación medular ni de sangre periférica o con linfocitosis menor de $5 \times 10^9/l$. También se reconoce como entidad aparte la linfocitosis B monoclonal, que se refiere a aquellos individuos asintomáticos sin adenopatías pero con linfocitosis B menor de $5 \times 10^9/l$. Se observa hasta en el 3,5% de los sujetos mayores de 40 años y aún se desconoce si es una entidad predisponente a la LLC o si corresponde a una etapa previa a la leucemia abierta.

El diagnóstico diferencial de la LLC debe establecerse con las linfocitosis reactivas, con otros SLP crónicos con expresión leucémica y con los linfomas leucemizados, principalmente el linfoma del manto, el folicular y el marginal esplénico (véase capítulo 18). Además de la clínica y de las características morfológicas de la sangre periférica y la médula ósea, el inmunofenotipo es una técnica clave para el diagnóstico

diferencial (tabla III). En los casos difíciles, la citogenética y el estudio molecular pueden ser de ayuda. En la tabla IV, se exponen las características diferenciales de la LLC y de las entidades con las que se puede confundir.

Evolución. Clasificación pronóstica por estadios

La vida media de los pacientes con LLC es de unos 6-8 años desde el momento del diagnóstico, aunque, como se ha comentado anteriormente, la evolución es muy heterogénea, con algunos pacientes que viven décadas y otros con un curso fatal en pocos años.

En la tabla V se exponen las clasificaciones por estadios de Rai y de Binet, que tienen una buena correlación con el pronóstico.

La mediana de supervivencia de los pacientes con estadios de bajo riesgo (0 de Rai, A de Binet) es superior a los 10 años, la de los pacientes con riesgo intermedio (I-II de Rai, B de Binet) se sitúa en torno a los 7 años y la de los pacientes de alto riesgo (III, IV de Rai, C de Binet) es inferior a 3 años. Estas dos clasificaciones reflejan adecuadamente la masa tumoral, y son todavía muy importantes a la hora de decidir iniciar un tratamiento, que en general no se instaura en los pacientes en estadio 0 o A. Sin embargo, son muy poco informativas con respecto a la progresión de la enfermedad y a la respuesta al tratamiento.

En los últimos años han surgido nuevas variables clínicas y biológicas que ayudan a discriminar el pronóstico de los pacientes (tabla VI). El grupo español del Hospital Clínico de Barcelona, dirigido por los profesores Rozman y Monserrat, ha realizado grandes aportaciones en este campo.

Tabla IV. Diagnóstico diferencial de la leucemia linfática crónica

Entidad	Inmunofenotipo							Morfología	Genética
	SIg	CD5	CD10	CD23	CD43	CD103	Otros		
LLC-B	+	+	-	+	+	-	FMC7-	Linfocito pequeño	Del 13q14 50%, trisomía 12 20%, del 11q, del 17p
Prolinfocítica B	++	- / +	-	-	-	-	FMC7+	Nucléolo prominente	Del 17p 50%, del 13q14 27%
Tricoleucemia	++	-	-	-	-	+	Anexina A1+, FMC7+	Linfocitos peludos FA+RT	Ninguna específica
LNH esplénico de la zona marginal	++	-	-	-	-	-	Anexina A1 neg	Linfocitos peludos polares	Del 7q21-32
LNH de células del manto	++	+	-	-	+	-	Ciclina D+	Núcleo hendido	T(11;14)
LNH folicular	++	-	+	-	-	-	BCL2 BCL6	Núcleo hendido	T(14;18)

Todos son CD19+ y CD20+.

FA+TR: fosfatasa ácida + resistente al tartrato; LNH: linfoma no hodgkiniano; SIg: inmunoglobulina de superficie monoclonal.

De particular trascendencia, por su implicación en la progresión de la enfermedad y el inicio de resistencia a los tratamientos, es la aparición de determinadas alteraciones genéticas como las deleciones o mutaciones de la p53.

El curso final de la LLC viene marcado por las complicaciones derivadas del incremento de la masa tumoral, de las citopenias y de la inmunosupresión, siendo las infecciones la principal causa de muerte. En el 10% de los casos puede existir una transformación histológica a leucemia prolinfocítica, y en el 3-5%, a linfoma difuso de

célula grande (síndrome de Richter), con evolución fatal a corto plazo. Más raramente, la LLC se transforma en un linfoma de Hodgkin clásico.

Tratamiento

Con la excepción del trasplante alogénico, que puede aplicarse a un número muy reducido de pacientes con LLC, no se conoce ningún tratamiento curativo para la LLC, por lo que los objetivos terapéuticos en los pacientes de edad avanzada son el

Tabla V. Clasificación por estadios clínicos de la leucemia linfática crónica

Clasificación de Rai	Supervivencia (años)
Estadios	
0. Linfocitosis en sangre periférica y médula ósea	17
I. Estadio 0 + adenopatías	8
II. Estadio 0 + esplenomegalia y/o hepatomegalia	6
III. Estadio 0 + anemia (Hb <11 g/dl)	3
IV. Estadio 0 + trombopenia (<100 x 10 ⁹ /l)	3
En la clasificación de Rai modificada actual se consideran tres estadios: bajo riesgo (estadio 0), riesgo intermedio (estadios I y II) y alto riesgo (estadios III y IV).	
Clasificación de Binet	Supervivencia (años)
Estadios	
A. Linfocitosis con afectación ≤2 áreas linfoides*	15
B. Linfocitosis con afectación ≥3 áreas linfoides*	7
C. Anemia (Hb <10 g/dl) o trombopenia (<100 x 10 ⁹ /l)	3
*Se consideran cinco áreas linfoides: cervical, axilar, inguinal (unilateral o bilateral), hígado y bazo. Hb: hemoglobina.	

Tabla VI. Otros factores pronósticos en la leucemia linfática crónica

Factor pronóstico favorable	Factor pronóstico adverso
Estadio limitado en el momento del diagnóstico (0/A)	Estadio avanzado en el momento del diagnóstico (III, IV, C)
Edad avanzada y varones	Edad menor y mujeres
Infiltración medular no difusa	Infiltración medular difusa
Tiempo de duplicación >12 meses	Tiempo de duplicación <12 meses
B ₂ -microglobulina, TNF- α , timidina cinasa y CD23 soluble: normales	B ₂ -microglobulina, TNF- α , timidina cinasa y CD23 soluble: elevados
Cariotipo normal, delección 13q14	Delección 17p13 (p53) , delección 11q(ATM), cariotipos complejos
Genes IgV _H mutados	Genes IgV_H no mutados
Expresión CD38 negativa	Expresión CD38 positiva alta
Expresión ZAP-70 negativa	Expresión ZAP-70 positiva alta
Niveles normales de lipoproteinlipasa	Niveles elevados de lipoproteinlipasa
<i>IgV_H</i> : gen que codifica las regiones variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.	

alivio de los síntomas y el aumento de la supervivencia. En los pacientes jóvenes con factores pronósticos adversos están justificados los tratamientos experimentales con potencial curativo. El tipo de tratamiento en cada caso debe ajustarse a la edad, al estado general, a las comorbilidades del paciente (diabetes, cardiopatía, insuficiencia renal, etc.) y a los factores pronósticos.

Tras el diagnóstico, la decisión de iniciar el tratamiento será guiada por la existencia de síntomas y signos de actividad de la enfermedad, así como de citopenias inmunes y, sobre todo, por el estadio de la enfermedad. Un periodo de observación clínica y analítica de 3-6 meses nos permitirá determinar con precisión todos los factores pronósticos y el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente.

Como norma general, la abstinencia terapéutica con controles trimestrales debe mantenerse en los estadios de riesgo bajo o intermedio hasta que la enfermedad muestre signos de progresión. Por el contrario, el tratamiento debe iniciarse sin demora en los pacientes con estadios de alto riesgo (tabla VII).

Quimioterapia

Clásicamente los citostáticos de elección han sido los agentes alquilantes. El más empleado es el clorambucilo, que puede administrarse como monoterapia, ajustando la dosis (4-8 mg por vía oral, diario) según el hemograma, hasta que el recuento leucocitario se normalice. Con más frecuencia se utiliza en dosis altas intermitentes, según el siguiente esquema: 0,8 mg/kg/día (40-80 mg) por vía oral, un solo día cada 3-4 semanas, hasta alcanzar la máxima respuesta.

Otro agente alquilante, la ciclofosfamida, no tiene resistencia cruzada con el clorambucilo y se emplea como alternativa al mismo, ya que parece tener una eficacia similar en la LLC y, combinado con los análogos de las purinas, muestra un beneficioso efecto sinérgico.

El tratamiento con poliquimioterapia tipo CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) se reserva a pacientes con síndrome de Richter.

Análogos de las purinas

Los análogos de las purinas son la base del tratamiento actual en los pacientes con LLC menores de 70 años con buen estado general. Para aquellos con edad superior o con comorbilidades el clorambucilo sigue siendo una alternativa con buena relación coste-efectividad.

La fludarabina como fármaco aislado obtiene una tasa de respuestas significativamente superior al clorambucilo, aunque no mejora la supervivencia. La fludarabina presenta un elevado sinergismo antitumoral con los agentes alquilantes y los anticuerpos monoclonales (inmunoquimioterapia), por lo que se ha empleado en combinación según el siguiente esquema (FC-R):

- Fludarabina (F): 25 mg/m²/día por vía intraenosa (i.v.) los días 1 a 3.
- Ciclofosfamida (C): 250 mg/m²/día i.v. los días 1 a 3.
- Rituximab (R): 375 mg/m² i.v. el día 0, el primer ciclo; en ciclos posteriores 500 mg/m² i.v. el día 1.

La combinación de seis ciclos de FC-R produce unas respuestas globales del 90% y un 45% de respuestas completas, con un porcentaje apreciable de

Tabla VII. Pautas terapéuticas sugeridas en la leucemia linfática crónica

- **Observación:** pacientes con estadios de bajo riesgo y riesgo intermedio sin signos de actividad de la enfermedad
- **Iniciar tratamiento**
 - Estadios de alto riesgo (III, IV de Rai, C de Binet)
 - Estadios de riesgo bajo o intermedio con algún criterio de progresión de la enfermedad:
 - Evidencia de fallo medular, con aparición de anemia o trombopenia
 - Adenopatías voluminosas (≥ 10 cm), o en crecimiento progresivo o sintomáticas
 - Esplenomegalia masiva (> 6 cm) bajo reborde costal, o en crecimiento progresivo o sintomática
 - Aumento rápido del número absoluto de linfocitos, con tiempo de duplicación linfocitaria inferior a 6 meses, en pacientes con cifras iniciales de linfocitos $> 30.000/\mu\text{l}$. Este criterio debe ir acompañado de algún otro
 - Anemia o trombopenia autoinmune que no responde a tratamiento estándar
 - Aparición de síntomas constitucionales (síntomas B): pérdida de peso no intencionada $> 10\%$ en los 6 meses previos, sudación profusa nocturna, fiebre inexplicada y persistente > 38 °C, deterioro significativo del estado general que impide trabajar o realizar actividades habituales
- **Tratamiento de primera línea**
 - < 70 años con buen estado general: FCR
 - > 70 años o pacientes con mal estado general o comorbilidades: clorambucilo
 - < 65 años con alteraciones p53 y hermano HLA compatible: ofrecer alo-TPH
- **Tratamiento de segunda línea**
 - Resistentes a FCR: alemtuzumab \pm dexametasona
 - Pacientes jóvenes con hermano HLA compatible: alo-TPH-AIR
 - Pacientes con alteraciones p53, buen estado general y hermano HLA compatible: alo-TPH-AIR

Alo-TPH-AIR: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con acondicionamiento de intensidad reducida; FCR: fludarabina, ciclofosfamida y rituximab; HLA: antígeno leucocitario humano.

respuestas moleculares, y alarga significativamente la supervivencia libre de progresión en los pacientes con LLC, por lo que se ha convertido en el tratamiento de primera línea de esta entidad. Sin embargo, no está exenta de toxicidad, por lo que su utilización está actualmente restringida a los pacientes

menores de 70 años con buen estado general y sin comorbilidades.

Es importante recordar que la fludarabina produce una intensa y prolongada inmunosupresión celular por disminución de los linfocitos CD4, lo que determina un aumento de las infecciones por virus y gérmenes

oportunistas (CMV, *Pneumocystis carinii*, *Legionella*, *Micobacterias*, etc.). Es recomendable, por tanto, realizar estudios serológicos virales antes de iniciar el tratamiento (CMV, virus de la hepatitis B y C, VHS) e implementar una profilaxis antiinfecciosa con sulfametaxazol/trimetoprima y aciclovir.

Otros análogos de las purinas como la pentostatina (deoxicoformicina) y la 2-clorodeoxiadenosina han proporcionado respuestas similares a las obtenidas con fludarabina. La bendamustina es otro análogo de las purinas que, además, tiene actividad alquilante. Estudios preliminares han demostrado un buen perfil de eficacia y toxicidad en la LLC y puede ser una alternativa a la fludarabina en los próximos años.

Anticuerpos monoclonales

En los últimos años se han introducido diferentes anticuerpos dirigidos a receptores específicos de los linfocitos que han demostrado una importante actividad antitumoral (véase capítulo 23).

El primero en utilizarse en la leucemia linfática crónica fue el alemtuzumab. Se trata de un anticuerpo humanizado dirigido al antígeno CD52 presente en los linfocitos T, pero que también se expresa en los linfocitos de la LLC. El alemtuzumab se emplea como tratamiento de rescate en los pacientes con LLC que han progresado o recaído después de recibir un tratamiento que contenga análogos de las purinas, en particular en aquellos que presentan deleciones o mutaciones de p53 (del 17p). Este fármaco ocasiona una profunda inmunosupresión, y se asocia a altas tasas de reactivación de CMV y al desarrollo de infecciones oportunistas.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 ampliamente utilizado en el tratamiento de neoplasias linfoides CD20+ (véase capítulo 23). Su actividad en la LLC como fármaco aislado es limitada por la baja densidad de moléculas CD20 en esta enfermedad. Sin embargo, se ha demostrado un gran sinergismo con la fludarabina y la ciclofosfamida en la combinación FC-R. El rituximab puede producir un síndrome de lisis tumoral en los pacientes con altos recuentos linfocitarios, por lo que en estos casos es recomendable un ajuste de dosis en el primer ciclo. El rituximab también se utiliza con éxito en el tratamiento de la anemia y de la trombopenia autoinmunes asociadas a la LLC que no responden a esteroides.

Esteroides

La prednisona se usa habitualmente en el tratamiento de primera línea de la anemia hemolítica y de la trombopenia autoinmunes en dosis de 1 mg/kg/día. Otros agentes útiles en el abordaje de las complicaciones autoinmunes son las Ig i.v. inespecíficas, la ciclosporina, el rituximab y el alemtuzumab.

El empleo de la dexametasona en dosis elevadas puede ser beneficioso en algunos pacientes con deleción 17p, resistentes al tratamiento convencional, al inducir apoptosis por una vía independiente de BCL-2.

Otras medidas terapéuticas

La esplenectomía puede considerarse en algunos pacientes con hiperesplenismo, o en los que presentan anemia hemolítica o trombopenia inmunes que no mejoran con esteroides o rituximab.

La radioterapia (250-1.000 rads) se utiliza ocasionalmente para el tratamiento paliativo de las esplenomegalias gigantes aisladas y de los grandes mazacotes ganglionares que producen fenómenos obstructivos

El tratamiento con Ig i.v. inespecíficas (10 g i.v. cada 3 semanas) es eficaz en la prevención de las infecciones recurrentes, secundarias a la hipogammaglobulinemia.

El trasplante de médula ósea alogénico está indicado en los pacientes jóvenes con donante HLA compatible que no responden al tratamiento con FC-R. También debe ofrecerse en primera línea a los pacientes jóvenes con factores de muy mal pronóstico, como los que presentan anomalías de p53. El trasplante alogénico con acondicionamientos de intensidad reducida (véase capítulo 24), tiene una menor toxicidad que el trasplante mieloablativo convencional, y ha permitido ofrecer esta opción terapéutica a los pacientes de más edad, con buen estado general y sin comorbilidades relevantes (tabla VII). El papel del trasplante autólogo con métodos de limpieza *in vitro* con anticuerpos monoclonales se está investigando activamente.

OTROS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CON EXPRESIÓN LEUCÉMICA

Leucemia prolinfocítica B

La leucemia prolinfocítica B (LP-B) es un SLP muy poco frecuente que afecta por igual a varones y a mujeres de 65-70 años, caracterizado por cifras muy elevadas de linfocitos en la sangre periférica y esplenomegalia gigante en ausencia de adenopatías.

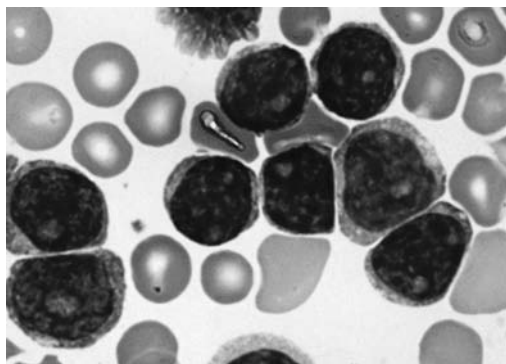
La leucemia prolinfocítica cursa frecuentemente con cifras de linfocitos superiores a $100 \times 10^9/l$. Más del 55% son prolinfocitos neoplásicos, que se diferencian morfológicamente de los linfocitos de la LLC por tener un mayor tamaño, un citoplasma más abundante y un núcleo con la cromatina menos condensada en el que destaca la presencia de un nucléolo prominente (fig. 9). El 80% de los casos de leucemia prolinfocítica son de estirpe B. A diferencia de la LLC, las células de la leucemia prolinfocítica presentan gran densidad de Ig monoclonal y son FMC-7 positivas, pero suelen ser CD5, CD23 y CD43 negativas (tabla IV). Los estudios citogenéticos y moleculares demuestran que alrededor del 50% de los pacientes con LP-B presentan deleciones de 17p y ausencia de mutaciones de los genes *IgV_H* lo que explica en parte el curso clínico agresivo y la falta de respuesta al tratamiento.

Más raramente son de estirpe T y presentan un fenotipo inmunológico T colaborador (CD3+CD4+, CD8-), como puede verse en la tabla VIII. En las leucemias prolinfocíticas (LP-T) LP-T también hay hiperlinfocitosis y hepatoesplenomegalia, pero son habituales las adenopatías. Un tercio de los pacientes presentan afectación dérmica y de serosas (derrame pleural, ascitis), y su curso es aún más agresivo que el de la LP-B.

También existe una forma intermedia entre la LLC y la LP-B en la que la proporción de prolinfocitos se sitúa entre el 11% y el 54%. La evolución de estas formas intermedias varía entre las que permanecen estables y tienen pronóstico similar a la LLC, y las que se transforman en LP-B que tienen mal pronóstico.

La LP-B tiende a progresar más rápidamente que la LLC típica, y la respuesta al tratamiento es, en general,

Fig. 9. Leucemia prolinfocítica. Obsérvense los prominentes nucléolos.



pobre, con una mediana de supervivencia de 2-3 años. Se han observado respuestas de corta duración con poliquimioterapia tipo CHOP y análogos de las purinas. La esplenectomía puede mejorar los síntomas de algunos pacientes. Aún no se conoce el impacto del tratamiento con inmunoterapia en esta enfermedad (R-CHOP). En los pacientes que alcanzan la remisión completa, se ensaya experimentalmente el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En la LP-T, el alemtuzumab (anti-CD52) es el tratamiento de elección.

La deoxicoformicina también puede ser de utilidad. Con todo, la mediana de supervivencia es inferior a 1 año, por lo que está justificada la utilización del trasplante alogénico en los pacientes que tengan la edad y el donante apropiado.

Leucemia de células peludas

Esta inusual enfermedad (2% de las leucemias linfoides), también denominada "tricoleucemia", representa en la mayoría de los casos una proliferación clonal de linfocitos B, que tienen la sin-

Tabla VIII. Características diferenciales de los síndromes linfoproliferativos T crónicos

Entidad	Morfología	CD3	CD2	CD4	CD8	CD7	CD25	Otros
LP-T	Nuécleolo prominente	+	+	+	+/-	+	-	Hiperlinfoncitos
LLGG-T	Linfocito granular	+	+	-	+	-/+	-	Neutropenia CD16+
LLTA	Núcleo en trébol	+	+	+	-	-	++	HTLV-1
Síndrome de Sézary	Núcleo cerebriforme	+	+	+	-/+	-/+	-	Eritrodermia

LLGG: leucemia de linfocitos grandes granulares T; LP-T: leucemia prolinfocítica T; LLTA: leucemia-linfoma T del adulto; HTLV-1: virus linfotrópico humano tipo 1.

gular característica morfológica de presentar prolongaciones citoplasmáticas en forma de pelos (fig. 10) y un halo perinuclear que les da un aspecto de "huevo frito". Una segunda peculiaridad del tricoleucocito es la positividad para la tinción de la fosfatasa ácida que es resistente al tartrato (FATR). En su citoplasma existen unas pequeñas inclusiones que, observadas mediante microscopio electrónico, corresponden al complejo ribosómico-lamelar. El fenotipo inmunológico es compatible con una linfoproliferación B (Slg monoclonal), siendo característica la positividad para la anexina A1 (Anxa1); también son CD103+, CD123+, CD25+, CD11c y FMC 7+ (tabla IV).

La leucemia de células peludas afecta casi exclusivamente a varones de mediana edad. Los hallazgos clínicos más relevantes son la existencia de pancitopenia periférica y marcada esplenomegalia con mínima o nula linfadenopatía. En estos pacientes, además de la clínica relacionada con la esplenomegalia, el síndrome anémico y la diátesis hemorrágica, no son raras las infecciones oportunistas, especialmente las de localización pulmonar por *Legionella* y *Micobacterias* atípicas. También pueden observarse fenómenos de vasculitis, artritis, síndrome nefrótico y lesiones óseas.

El hemograma muestra, generalmente, una pancitopenia global, y en la

fórmula leucocitaria se aprecia una disminución de los granulocitos y monocitos, así como un porcentaje variable de tricoleucocitos (10-50%). El aspirado medular suele ser dificultoso por la existencia de fibrosis medular, pero en la biopsia ósea se descubre con facilidad la infiltración por tricoleucocitos. En el bazo es notoria la afectación de la pulpa roja, la formación de seudoinfartos y la atrofia de la pulpa blanca.

El diagnóstico diferencial no suele plantear problemas dadas las peculiares características clínico-biológicas de este proceso. No obstante, algunos pacientes con esplenomegalia y linfocitos peludos en la sangre periférica realmente padecen una forma predominantemente esplénica de linfoma (linfoma esplénico de la zona marginal). En estos casos es infrecuente la pancitopenia, los linfocitos son más pequeños, y presentan prolongaciones citoplasmáticas más cortas y localizadas en un polo de la células. La fosfatasa ácida es positiva, pero se inhibe con el tartrato y son negativos para la anexina y para el CD25, el CD103 y CD11c. Además, en el 75% de los casos cursan con componente monoclonal.

Otra entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial es una rara variante con características intermedias entre la tricoleucemia (prolongaciones citoplasmáticas) y la leucemia prolinfocítica (nucléolo prominente),

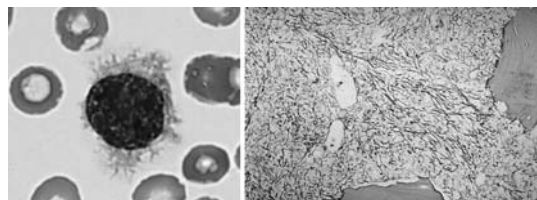


Fig. 10. A la izquierda, tricoleucocito con prolongaciones citoplasmáticas. A la derecha, biopsia ósea con marcada fibrosis.

que tiene un fenotipo intermedio entre ambas y un peor pronóstico.

La actitud terapéutica en la leucemia de las células peludas es similar a la LLC, es decir, control clínico-biológico periódico en los pacientes asintomáticos, y tratamiento cuando se comprueben signos de actividad de la enfermedad, como pancitopenia y esplenomegalia progresivas o infecciones de repetición.

La esplenectomía es el tratamiento de elección en el linfoma esplénico de la zona marginal, pero en la tricoleucemia tiene un papel paliativo, estando indicada en los pacientes con esplenomegalias masivas dolorosas, en los que presentan infartos o roturas de bazo, y en los que no responden a tratamientos sistémicos o en aquéllos en los que éstos deban retrasarse por complicaciones graves. Los resultados con los agentes alquilantes solos o en combinación son poco satisfactorios y pueden aumentar el riesgo de infección, que es la principal causa de muerte en este proceso.

Los análogos de las purinas, en particular la 2-clorodeoxiadenosina (0,1 mg/m²/ i.v. en perfusión continua durante 7 días, o en perfusión de 2 h durante 5 días) y la deoxicofomicina (4 mg/m²/ i.v. cada 2 semanas) obtienen una respuesta clínica y hematológica completa y duradera en el 75-90% de los pacientes. La fludarabina es también útil pero menos efectiva. El α -interferón, recombinante en dosis de 3 millones de unidades subcutáneo en días alternos induce respuestas en más del 80% de los pacientes, pero sólo el 10% de ellas son completas, y duran poco tiempo tras retirar el fármaco. Se está investigando actualmente la combinación de estos fármacos con otros agentes citostáticos y con rituximab.

Los análogos de las purinas han modificado de forma radical la supervivencia de los pacientes con tricoleucemia; antes de su uso, era de 4 años y actualmente puede considerarse una enfermedad potencialmente curable con supervivencias a 10 años superiores al 90%.

Linfomas leucemizados

Los linfomas no hodgkinianos invaden en ocasiones la sangre periférica y dan lugar a una linfocitosis que puede confundirse con una LLC. Sin embargo, los linfomas cursan con más adenopatías y visceromegalias (véase capítulo 18) y la leucocitosis suele ser moderada. La entidad más frecuente y mejor caracterizada corresponde a la leucemización del linfoma folicular. En este proceso, los linfocitos neoplásicos de la sangre periférica son pequeños, con escaso citoplasma, y el núcleo posee finas hendiduras que, en ocasiones, lo dividen en dos, lo que le da un aspecto en "grano de café". En contraste con la LLC, el estudio de marcadores inmunológicos muestra una expresión intensa de SIg monoclonal y del antígeno CD10, pero son negativos para el CD5 y el CD23. Además, presentan la traslocación t(14;18) característica y son positivos para BCL-2. La infiltración linfoidal en la biopsia ósea suele disponerse adyacente a las trabéculas óseas (paratrabecular).

El linfoma esplénico de la zona marginal ya ha sido tratado más arriba. Otra forma de difícil diferenciación morfológica es la expresión hemoperiférica del linfoma de células del manto. Sin embargo, el estudio inmunofenotípico y genético de estas

entidades permite una fácil diferenciación entre ellas (tabla IV).

Leucemia de linfocitos grandes granulares

La característica más sobresaliente de estas leucemias es el aspecto morfológico de los linfocitos de la sangre periférica, que se denominan "linfocitos granulares" porque presentan un citoplasma abundante con gránulos azurófilos prominentes (fig. 11). A nivel ultraestructural, los gránulos están formados por estructuras tubulares paralelas que contienen proteínas citolíticas, como perforinas y granzima A.

Estas leucemias forman un grupo heterogéneo bajo el punto de vista clínico y fenotípico. Se pueden considerar dos grupos principales: unas de origen linfoide T y otras NK.

Las de origen linfoide T suponen el 85% de los casos, tienen fenotipo de linfocito T citotóxico maduro: CD3+, CD8+, TCR $\alpha\beta$ +, CD16+ y son negativas para el CD56. Mucho más raras son las variantes con fenotipo CD4+ o TCR $\gamma\delta$ +. Los pacientes se presentan con una

neutropenia grave asociada o no a anemia y una linfocitosis variable ($2-20 \times 10^9/l$). Una moderada esplenomegalia es el hallazgo exploratorio más relevante. La enfermedad se asocia a fenómenos de disregulación inmune, como la presencia de autoanticuerpos, complejos inmunes, hipergammaglobulinemia o artritis reumatoide (síndrome de Felty). Las formas CD4+ se asocian con frecuencia a neoplasias ocultas.

El diagnóstico de leucemia de linfocitos grandes granulares de origen T debe considerarse en los pacientes con neutropenia crónica o cíclica. La evolución de la enfermedad en general es indolente, con una mediana de supervivencia de 13 años. La morbilidad depende de la intensidad de las citopenias, especialmente de la neutropenia, que se puede tratar con factor estimulante de crecimiento granulocítico (G-CSF). Los escasos pacientes que requieren tratamiento específico pueden beneficiarse de la ciclosporina A, los esteroides, la ciclofosfamida o la pentostatina.

Algunos pacientes presentan una linfocitosis con elementos morfológi-

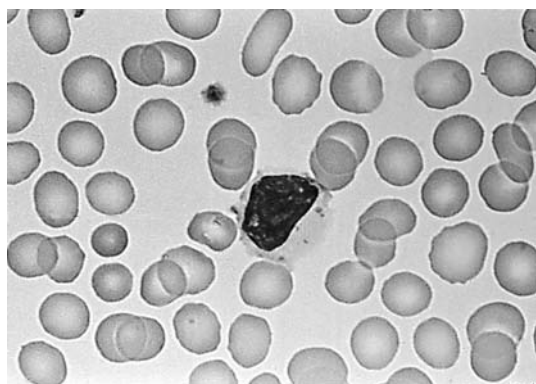


Fig. 11. Linfocito granular grande. Obsérvense los gránulos en el amplio citoplasma.

cos superponibles a los linfocitos grandes granulares, pero el inmunofenotipo demuestra que se trata de una proliferación de células NK maduras. Se caracterizan por un aumento persistente en la sangre periférica ($>2 \times 10^9/l$) de células con fenotipo NK: CD3-, CD16+, CD56+ débil, TIA1, granzima B y M+. Los SLP crónicos de células NK suelen asociarse a otras enfermedades como tumores sólidos, vasculitis, neuropatía y procesos autoinmunes. El curso clínico es indolente en la mayoría de los casos, aunque se han reportado tanto remisiones espontáneas como transformación a leucemias NK invasivas.

Leucemia-linfoma T del adulto

Es una neoplasia de linfocitos T maduros. La proliferación clonal está directamente relacionada con la infección por el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), que está integrado en el genoma de las células malignas. Sin embargo, para que se desarrolle la neoplasia es necesario que se produzcan otros episodios oncogénicos, ya que sólo el 2-5% de las personas infectadas padecen la enfermedad. Además, la infección por el HTLV-I da lugar a otras enfermedades, como la paraparesia espástica tropical, un trastorno neurológico parecido a la esclerosis múltiple.

La leucemia-linfoma T del adulto es una enfermedad endémica del sudoeste del Japón, de regiones de África y del Caribe, aunque pueden darse casos esporádicos en muchas otras zonas, y afecta a sujetos adultos.

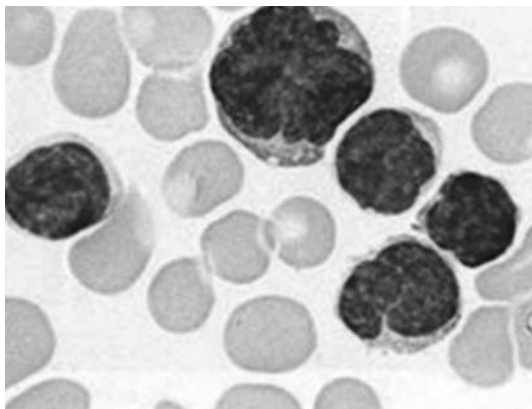
Se han reconocido formas clínicas agudas, linfomatosas, crónicas y latentes (*smoldering*). La más frecuentes es la aguda, que se manifiesta por

adenopatías generalizadas, esplenomegalia, lesiones dérmicas de tipo nodular, hipercalcemia, lactatodeshidrogenasa elevada y lesiones óseas. En la sangre periférica y la médula ósea existe una infiltración variable de linfocitos atípicos, con la característica morfológica de exhibir un núcleo plegado en hoja de trébol. El fenotipo inmunológico corresponde a linfocitos T cooperadores (CD4+, CD8+), aunque *in vitro* se comportan funcionalmente como linfocitos T supresores. A diferencia de otros SLP T, expresan consistentemente el receptor de la interleucina 2 o CD25 y FOXP3, una característica de las células T reguladoras (tabla VIII).

La enfermedad suele evolucionar con muchas complicaciones, sobre todo infecciones, y gran parte de los pacientes fallecen en poco tiempo, pese al tratamiento con poliquimioterapia. Recientemente se ha confirmado la excelente actividad antitumoral de la asociación de interferón alfa y zidovudina, que en la actualidad es la terapia de elección. Además, es posible que en un futuro próximo se desarrolle una vacuna efectiva. Dado que el HTLV-I se transmite por la sangre y la leche materna, como medida preventiva deben evitarse tanto la lactancia como las transfusiones sanguíneas de individuos seropositivos.

Linfomas cutáneos de células T

Los linfomas cutáneos de linfocitos T pueden presentar invasión de la sangre periférica (síndrome de Sézary). Los linfocitos atípicos muestran un núcleo cerebriforme distintivo (fig. 12). El fenotipo de membrana de las células de Sézary es de linfoci-



● Fig. 12. Síndrome de Sézary.
Se aprecian células con núcleo
cerebriforme.

to T cooperador (tabla VIII). Esta entidad se aborda más ampliamente en

el capítulo 18, correspondiente a los linfomas.

LINFOMA DE HODGKIN

***Por el Dr. J. M.^a Moraleda,
Dr. A. Rubio**

*Introducción. Etiopatogenia. Anatomía patológica. Clasificación. Cuadro clínico.
Datos de laboratorio. Diagnóstico. Estudio de extensión. Estadificación de la enfermedad.
Factores pronósticos. Tratamiento. Evaluación del tratamiento y control a largo plazo.
Complicaciones del tratamiento.*

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH), descrito por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832, se considera actualmente un grupo heterogéneo de neoplasias clonales derivadas de los linfocitos B del centro germinal. Surgen habitualmente en los ganglios linfáticos, preferentemente en los cervicales. Histológicamente, se caracterizan por la presencia de las típicas células de Reed-Sternberg (CRS) malignas rodeadas por una mezcla de células inflamatorias y accesorias. Actualmente se consideran dos entidades: LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN) y LH clásico. Es notable su gran sensibilidad al tratamiento con radioterapia (RT) y quimioterapia (QT), merced a las cuales un alto porcentaje de pacientes pueden ser curados.

El LH supone un tercio del total de los linfomas con una incidencia anual de 2-4 casos por cada 100.000 habitantes. Su distribución por edades presenta dos picos de máxima frecuencia: uno entre los 15 y 30 años y otro en

mayores de 50 años; en estos últimos es de peor pronóstico, no sólo por presentar formas más invasivas sino también por su peor tolerancia al tratamiento. Genéricamente, la enfermedad de Hodgkin es más frecuente en los varones de raza blanca con alto nivel socioeconómico. Existe un mayor riesgo de contraer la enfermedad entre los familiares directos de los pacientes, así como en aquellas personas que hayan padecido una mononucleosis infecciosa.

ETIOPATOGENIA

La etiología del LH se desconoce, pero se ha postulado la posible implicación de virus. Esta hipótesis vendría avalada por los siguientes datos:

- Los individuos que han padecido una mononucleosis infecciosa presentan un riesgo tres veces más alto de padecer la enfermedad que el resto de la población.
- En la mitad de los casos de LH, es posible demostrar la integración

del virus de Epstein-Barr (VEB) en las células tumorales, sobre todo en las formas de esclerosis nodular y celularidad mixta (75%).

- Expresión de proteínas nucleares del VEB en células neoplásicas: LMP-1/EBNA-1.
- Existencia de grupos (*clusters*) familiares y geográficos.

Sin embargo, la existencia del virus no ha podido ser comprobada en todos los casos. Por otra parte, se han hallado alteraciones en el número de cromosomas (aneuploidías) y ganancias recurrentes de material genético en diferentes cromosomas (2p, 9p, 12q). Es posible que la infección por el VEB aporte alguna de las alteraciones genéticas necesarias para el desarrollo de este linfoma.

En el LH, la célula maligna deriva de las células B del centro germinal, y se encuentran reordenamientos clonales de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en más del 98% de los casos, siendo excepcional el reordenamiento clonal del receptor de célula T. Una peculiaridad de las CRS, es la pérdida casi completa del fenotipo de célula B y la expresión de marcadores aberrantes, correspondientes a otras células hematolinfoides. Además, las CRS albergan lesiones genéticas que alteran la regulación de múltiples vías de señalización y de factores de transcripción, incluyendo receptores de tirosincinasas, NFκB y JAK/STAT, que promueven la proliferación y disminuyen la apoptosis. Por otra parte, estas células secretan citocinas y quimiocinas que atraen a las células inmunes e inflamatorias circundantes, y tienen moléculas de superficie que les permiten interactuar con el micromedioambiente. De hecho, actualmente se considera que la interacción de las CRS con las células

reactivas no malignas que forman el infiltrado inflamatorio que las rodea es esencial para su proliferación y supervivencia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA. CLASIFICACIÓN

El diagnóstico histológico de LH se basa en el hallazgo en la biopsia del ganglio o tejido tumoral, de las células malignas características denominadas "células de Reed-Sternberg". En contraste con el resto de los linfomas, la célula neoplásica es escasa y rara vez predomina, y la estructura ganglionar está destruida por un infiltrado celular polimorfo compuesto por algunas CRS y células reactivas morfológicamente normales, que incluyen linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos, células plasmáticas, fibroblastos y fibras de colágeno (fig. 1).

La CRS típica es una célula gigante de 15-45 μm, con abundante citoplasma discretamente basófilo, que presenta dos núcleos de cromatina laxa, dispuestos uno frente a otro, lo que da una imagen de espejo. Cada núcleo posee un nucléolo eosinófilo muy prominente, rodeado por un halo claro, que confiere a la célula un aspecto peculiar, en "ojos de lechuza" (fig. 2).

Otras variantes morfológicas son:

- *CRS polinucleada*: tiene más de dos núcleos.
- *Célula de Hodgkin*: es una célula grande, con un solo núcleo y con nucléolo gigante. Por sí sola no es suficiente para establecer el diagnóstico, pero indica infiltración de un órgano si la enfermedad de Hodgkin ya ha sido diagnosticada en otra parte del cuerpo.

Fig. 1. Histología ganglionar de un linfoma de Hodgkin que muestra una célula de Reed-Sternberg (centro) rodeada de células reactivas.

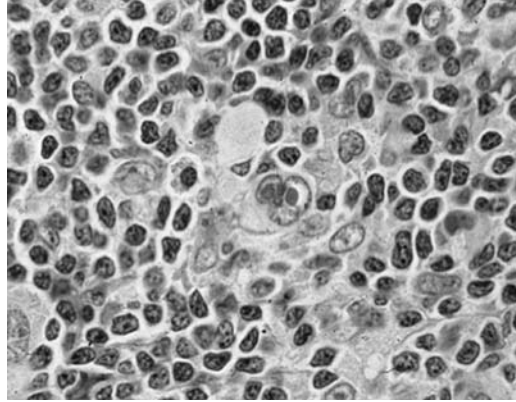
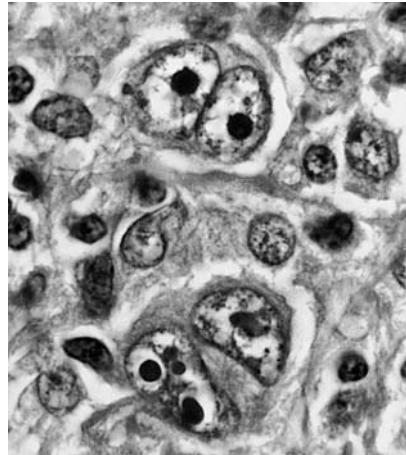


Fig. 2. Células de Reed-Sternberg binucleadas.



- *Célula lacunar*: en realidad, es un artefacto que surge al fijar las células con formol, lo que hace que el citoplasma se retraiga y deje un espacio claro (laguna) alrededor del núcleo.
- *Célula de predominio linfocítico (PL) o célula linfocíticahistiocítica (L/H)*: son células grandes con escaso citoplasma y un único núcleo muy polilobulado que le da un aspecto en "palomita de maíz". El nucléolo suele ser múltiple, basófilo y más pequeño que las CRS. Es característica del LHPLN.

En la reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se consideran dos tipos de LH según las diferencias morfológicas e inmunofenotípicas de las células tumorales y su diferente historia natural (tabla I):

- *Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular*. Supone el 5% del total de LH. Las células malignas PL expresan marcadores de células B, y son positivas para CD20, CD79a, BCL-6 y CD45. En la mayoría de los casos están presen-

tes la cadena J y el antígeno de membrana epitelial (EMA, del inglés *epithelial membrane antigen*). Es negativa para CD15 y CD30.

- **Linfoma de Hodgkin clásico.** Constituye el 95% del total de LH. Las CRS malignas o de Hodgkin han perdido la mayoría de marcadores de célula B y, por tanto, son nega-

tivas para CD20, y CD79a, así como para CD45 y para la cadena J, pero típicamente son positivas para CD30 y CD15.

A su vez, el LH clásico se subdivide en cuatro subtipos que comparten el mismo inmunofenotipo, pero con características diferenciales morfológicas: rico en linfocitos, esclerosis

Tabla I. Linfoma de Hodgkin. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Características clinicopatológicas

Histología e inmunofenotipo (IF)	Frecuencia (%)	Presencia de células Reed-Sternberg	Otras características	Edad	Localización
Predominio linfocítico nodular IF: CD20+/79a+/CD45+ CD30- / CD15-/CD3-	5	No	Células PL* Predomina en varones Estadios I-II al diagnóstico	30-50	Adenopatías cervicales
Linfoma de Hodgkin clásico IF: CD30+/15+ CD45- /CD3-	95				
Rico en linfocitos	5	Escasas	Abundantes linfocitos Predomina en varones	30-50	Adenopatías cervicales
Esclerosis nodular	70	Ocasionales	Celulas lacunares Bandas de colágena Virus de Epstein-Barr 40%	15-35	Masa mediastínica y adenopatías cervicales
Celularidad mixta	20	Frecuentes	Heterogeneidad celular Virus de Epstein-Barr 75%	35-45	Localizadas o generalizadas
Depleción linfocítica	1	Abundantes	Poco linfocitos Fibrosis difusa	30-50	Adenopatías generalizadas

*Células PL: células predominio linfocítico o en "palomitas de maíz", o célula LH.

nodular, celularidad mixta y depleción linfocítica. En la tabla I se resumen las características de los diferentes tipos histológicos y su correlación clínica.

Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular

Es un variedad rara (5% del total de LH). La arquitectura ganglionar está borrada por un infiltrado nodular o con alguna área difusa, constituido fundamentalmente por linfocitos pequeños, histiocitos y ocasionales células PL. Los linfocitos pequeños acompañantes son linfocitos B y linfocitos T CD4+/CD57+. Esta característica es importante para el diagnóstico diferencial con los linfomas B de células grandes ricos en células T, que presentan un patrón más difuso, con ausencia de linfocitos B pequeños y presencia de linfocitos T CD8+ y células TIA1+ (tabla II). La enfermedad suele estar localizada en el momento del diagnóstico y tiene un curso clínico indolente aunque con recaídas múltiples (que no empeoran el pronóstico) y capacidad de transformación a linfoma no Hodgkin (LNH) de células grandes más frecuentemente que las demás variantes. El pronóstico es bueno. Las formas localizadas se tratan con RT.

Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos

El infiltrado ganglionar se produce a base de linfocitos maduros e histiocitos, con aisladas CRS y células de Hodgkin. Suele darse en varones con enfermedad localizada y está asociada a un buen pronóstico. Se reconocen dos subtipos: el nodular y el difuso. El diagnóstico diferencial con el LHPLN

no siempre es fácil y se realiza por el inmunofenotipo (tabla II).

Linfoma de Hodgkin clásico esclerosis nodular

Se caracteriza por la existencia de amplias blandas de fibras colágenas, que surgen a partir de la cápsula ganglionar y delimitan nódulos de tejido linfomatoso (fig. 3). Las CRS son variables en número, pero tienden a ser multinucleadas y con más cantidad de citoplasma que otros subtipos. Con frecuencia, al fijarlas en formol, el citoplasma se retrae y deja un espacio claro alrededor (células lacunares). Son numerosos los eosinófilos, los histiocitos y, en menor grado, los neutrófilos acompañantes. Esta variedad histológica es la más frecuente (70%), afecta más a jóvenes con alto nivel socioeconómico y suele presentarse con adenopatías mediastínicas, con frecuencia formando masas voluminosas. Hasta en el 40% de los casos se detecta el VEB. Tiene buen pronóstico.

Linfoma de Hodgkin clásico celularidad mixta

Existe un gran polimorfismo histológico, con cantidad intermedia de linfocitos e histiocitos, frecuentes CRS binucleadas, así como un número variable de neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. No hay fibrosis. Supone en torno al 20% de los casos, es más frecuente en los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo y predomina en varones con menos nivel socioeconómico. El 75% expresan proteínas VEB. Suele estar en estadios avanzados en el momento del diagnóstico, y cursa con frecuente afectación esplénica.

Tabla II. Inmunofenotipo diferencial en el linfoma de Hodgkin y otros linfomas

Marcadores de la célula tumoral	LH-PLN	LHC-RL	LCGB-RCT
CD30	-	+	-
CD15	-	+/-	-
CD45	+	-	+
CD20/ CD79a	+	-/+	+
Cadena J	+/-	-	+/-
Antígeno de membrana epitelial	+/-	-	+/-
Virus de Epstein-Barr (linfoma mieloproliferativo de tipo 1)	-	+/-	-
Otros marcadores de celularidad acompañante	Linfocitos B pequeños y linfocitos T CD4+/57+ y CD4+/CD8+ y células TIA1+	Linfocitos B gM+D+ en los nódulos En el subtipo difuso linfocitos T	Linfocitos T CD8+

LCGB-RCT: linfoma de células grandes B rico en células T; LH-PLN: linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular; LHC-RL: linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos.

Linfoma de Hodgkin clásico depleción linfocítica

En este tipo histológico predominan las células de Hodgkin y CRS sobre los linfocitos acompañantes, que son escasos. En ocasiones las CRS son muy pleomórficas y adoptan un patrón sarcomatoso o existe fibrosis difusa con pocas CRS. Esta variedad es muy rara (1%) y suele presentarse en estadios avanzados con participación retroperitoneal, de la médula ósea y con sintomatología general. Se suele asociar a infección por VIH. Clásicamente, es la de peor pronóstico.

CUADRO CLÍNICO

La manifestación clínica inicial más común del LH es el aumento progresivo e indoloro de los ganglios linfáticos superficiales (fig. 4). El área ganglionar más comúnmente afectada es la cervical-supraclavicular (60-80%) seguida de la axilar (10-20%) y la inguinal (5-10%). En algunos subtipos, como el LHPLN la mayoría de los pacientes no tienen síntomas y pueden presentar su adenopatía durante largos periodos de tiempo con aumentos y reducciones de su tamaño. En otros casos, las adenomegalias se acompañan de síntomas generales, como fiebre, sudores noc-

Fig. 3. Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular. Se aprecian nódulos rodeados de bandas de colágena.

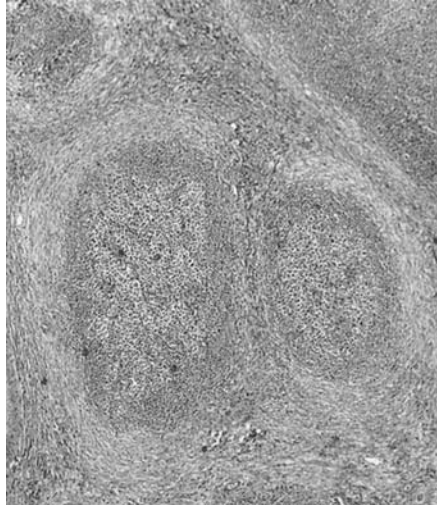


Fig. 4. Linfoma de Hodgkin. Adenopatías en la región cervical derecha.



turnos, pérdida importante de peso (los denominados "síntomas B") y, ocasionalmente, prurito generalizado. Como dato anecdótico, se ha señalado que, en algunos pacientes, las adenopatías duelen al ingerir alcohol.

Otra forma de presentación es el crecimiento de adenopatías mediastínicas, descubierto en una radiografía de tórax en un paciente asintomático, o con tos seca no productiva. La imagen radiológica muestra un ensanchamiento bilateral en el mediastino

medio y en el superior, que ha sido descrito como "mediastino en chimenea" (fig. 5), a veces asociado a derrame pleural. Aunque puede darse en cualquier edad, esta presentación es típica de las mujeres jóvenes con la variante histológica de esclerosis nodular. Conviene recordar que la afectación intratorácica está presente en el momento del diagnóstico en el 75% de los pacientes.

Otros sujetos consultan al médico por un cuadro de fiebre de origen des-



Fig. 5. Radiografía de tórax. Adenopatías mediastínicas (masa bulky) en paciente con linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.

conocido; por lo general, presentan fiebre, sudores nocturnos o ambos, seguidos de malestar general y pérdida de peso cada vez mayores. No tienen ganglios palpables, pero las pruebas de imagen descubren adenopatías retroperitoneales o afectación de órganos abdominales (fig. 6). Estos casos suelen corresponder a las variedades con celularidad mixta o depleción linfocítica.

Las manifestaciones clínicas descritas son reflejo de la tendencia del LH en sus estadios iniciales a la localización en los ganglios axiales (cervicales, mediastínicos y paraaórticos). En

ocasiones, las masas ganglionares crecen tanto que determinan problemas compresivos, como el síndrome de la vena cava superior, obstrucción abdominal, compresión de los uréteres con hidronefrosis o compresión de la médula espinal con parestesias y debilidad en las extremidades inferiores. Cuando esto ocurre es necesario iniciar tratamiento inmediatamente.

La fiebre suele ser remitente; en ocasiones se manifiesta en ciclos febriles de 1-2 semanas de duración, alternando con periodos afebriles (fiebre de Pel-Ebstein), que es muy sugerente de LH. Se acompaña casi siempre de sudación

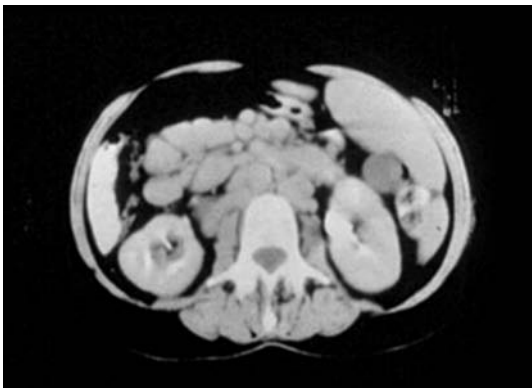


Fig. 6. Tomografía computarizada abdominal. Adenopatías retroperitoneales y esplenomegalia.

profusa nocturna y pérdida de peso (síntomatología B), y suele implicar una mayor extensión de la enfermedad y, por tanto, peor pronóstico. Su génesis se ha relacionado con la liberación por parte de las CRS, de los linfocitos y del sistema mononuclear fagocítico de interleucina 1, de factor de necrosis tumoral y de otras citocinas.

En la exploración física se comprueba la existencia de una o varias adenopatías, relativamente duras, rodaderas, indoloras y asimétricas. Inicialmente se pueden palpar ganglios individualizados, pero más tarde se unen y forman aglomerados, y puede haber infiltración de los tejidos adyacentes (fig. 4). Puede palparse esplenomegalia en la mitad de los pacientes durante la enfermedad, y a veces es la única localización abdominal. Si el bazo está afectado, es probable que el hígado también esté infiltrado, y viceversa. Por el contrario, si el bazo no está infiltrado, es improbable la afectación hepática.

Contrariamente al resto de los linfomas, en el LH el comienzo extraganglionar es muy raro, pero a medida que la enfermedad progresa y se produce invasión vascular llegan a afectarse la médula ósea, la piel, el hueso, el hígado, los pulmones, la pleura y otros órganos. La infiltración ósea da lugar a lesiones dolorosas, que radiológicamente suelen ser osteoblásticas, siendo característica la vértebra de marfil. La infiltración del sistema nervioso central es excepcional.

DATOS DE LABORATORIO

En el LH es común una anemia normocítica y normocrómica en los estadios avanzados; el estudio del hierro muestra, en estos casos, una mala utilización del mismo, con sideremia baja, capacidad de fijación disminuida y

ferritina elevada. También suele observarse leucocitosis con neutrofilia, eosinofilia, linfopenia y trombocitosis. Con menos frecuencia, ya sea por infiltración medular, fibrosis o toxicidad del tratamiento, se observan pancitopenias prolongadas.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) suele estar aumentada, así como el fibrinógeno, las alfa globulinas, el cobre sérico y otros reactantes de fase aguda. Estos parámetros, en particular la VSG, aunque inespecíficos, pueden ser útiles para conocer la actividad tumoral. De igual modo, la afectación ósea puede dar lugar a hipercalcemia y a un aumento de la fosfatasa alcalina sérica, y la afectación hepática, a elevación de las transaminasas; no obstante, el aumento aislado de estas pruebas no es diagnóstico de infiltración, que sólo se demuestra por histología. También puede estar aumentada la lactatodeshidrogenasa (LDH).

El LH cursa con una alteración progresiva de la inmunidad celular mediada por linfocitos T, que se manifiesta desde un principio por un trastorno en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada con anergia cutánea y, en estadios más avanzados, por linfopenia. Esto determina una mayor susceptibilidad a padecer infecciones diseminadas por virus y hongos, siendo frecuente el herpes zóster y también las reactivaciones tuberculosas. La inmunidad humoral suele estar preservada, aunque tanto la extirpación del bazo como el tratamiento con RT y QT provocan trastornos en la producción de anticuerpos, con el consiguiente peligro de infección por gérmenes capsulados.

La infiltración medular es infrecuente, y se demuestra por la presencia de CRS o su variante mononuclear (célula de Hodgkin) en la biopsia ósea. No es

extraño encontrar una intensa fibrosis medular y, cuando ésta existe, es un dato sospechoso de infiltración, incluso en ausencia de las células malignas características.

DIAGNÓSTICO

Aunque el cuadro clínico puede sugerirlo, el diagnóstico requiere obligadamente la demostración histológica de las células de Hodgkin/CRS o de PL en el tejido tumoral.

Siempre que sea posible, se recomienda realizar la biopsia de un ganglio linfático, ya que el diagnóstico es más difícil si se biopsia un tejido extraganglionar. En este sentido, es importante biopsiar la adenopatía adecuada, siendo de elección las primitivamente afectadas y las de gran tamaño o localización central.

En el diagnóstico diferencial hay que considerar las múltiples causas de adenomegalias (tabla III), particularmente las de origen infeccioso y otros tipos de linfomas. El diagnóstico definitivo siempre lo aporta la anatomía patológica. Cuando se dispone de técnicas de inmunohistoquímica, el diagnóstico es rápido, incluso en los casos más complejos (tabla II). Para evitar errores, el patólogo debe disponer de material suficiente, y se aconseja la extirpación completa de la adenopatía adecuada (que no siempre es la más accesible quirúrgicamente), evitando las áreas de drenaje de infecciones locales. No es adecuado para establecer el diagnóstico el material obtenido de una punción con aspiración con aguja fina (PAAF). La punción biopsia con aguja gruesa, puede ser suficiente si se obtiene material diagnóstico.

Una consideración práctica de utilidad es indicar la biopsia de cualquier ganglio superior a 2 cm con sospecha

de etiología infecciosa que no haya disminuido de tamaño en 1 mes tras la resolución del proceso agudo.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Una vez realizado el diagnóstico, debe procederse al estudio de extensión de la enfermedad. El concepto de que el LH se disemina inicialmente de una forma predecible y no aleatoria entre cadenas ganglionares contiguas generó el sistema de estadificación de Ann Arbor, que tiene un propósito múltiple:

- Documentar la extensión de la enfermedad basada en su localización anatómica con respecto al diafragma.
- Determinar el plan de tratamiento de mayor efectividad curativa y menores efectos secundarios.
- Controlar la evolución de la enfermedad durante el tratamiento y al término del mismo.
- Establecer parámetros comunes para la evaluación de los resultados del tratamiento.

En la tabla IV se expone el sistema de estadificación de Ann Arbor modificado en la posterior reunión de Cotswold. Se reconocen cuatro estadios, que aumentan en relación con el grado de extensión de la enfermedad. Los estadios se subclasifican con la letra B o A, según presenten o no, fiebre, sudación profusa o pérdida de peso. Por su especial trascendencia, se deben especificar las grandes masas tumorales (masas voluminosas o *bulky*) y las infiltraciones extraganglionares. Se define como "estadio clínico" el

Tabla III. Causas de adenomegalias

<p>Infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agudas (mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis, citomegalovirus) - Crónicas (tuberculosis, sífilis, micosis, sida)
<p>Reacciones de hipersensibilidad y conectivopatías</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sarcoidosis - Enfermedad del suero - Artritis reumatoide - Lupus eritomatoso sistémico - Seudolinfoma por hidantoínas (y otros fármacos)
<p>Neoplasias linfoides primarias</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfoma de Hodgkin - Linfoma no Hodgkin (T anaplásico, B difuso rico en células T) - Leucemias agudas y crónicas - Macroglobulinemia de Waldenström - Enfermedad de Castleman
<p>Enfermedades endocrinas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertiroidismo - Insuficiencia suprarrenal
<p>Metástasis de carcinomas: de cualquier origen</p>
<p>Histiocitosis</p>
<p>Enfermedad de depósito: Gaucher, Nieman-Pick, Fabry</p>

que se basa en la biopsia inicial, en la historia clínica, en la exploración física, en los estudios de laboratorio y en los exámenes radiológicos, mientras que se llama "estadio patológico" al que, además de los datos mencionados, incluye la información histopatológica obtenida por medio de la biopsia ósea y de cualquier otra muestra de tejido.

Este sistema de estadificación se emplea también para los LNH, aunque en ellos su relevancia pronóstica y terapéutica es menor.

Las pruebas consideradas necesarias para determinar el estadio se resu-

men en la tabla V. Además de la biopsia ganglionar inicial, es fundamental realizar una historia clínica detallada que incluya la presencia de sintomatología B y una exploración de todos los territorios linfoides, incluyendo el anillo de Waldeyer. La analítica debe incluir un hemograma con VSG y la fórmula leucocitaria y bioquímica completa con función renal, hepática, albúmina y LDH. Aunque la afectación medular se presenta en un porcentaje escaso de pacientes, también es obligada la biopsia de la médula ósea. Los estudios de imagen son necesarios

Tabla IV. Estadios de Ann Arbor (modificación de Cotswold)

Estadio I	Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfoide (incluye el bazo, el timo y el anillo de Waldeyer)
Estadio II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma
Estadio III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma III-1: afectación de adenopatías abdominales altas (ganglios portales, celiacos, hilio esplénico) III-2: afectación de adenopatías abdominales bajas (ganglios paraaórticos, iliacos, mesentéricos)
Estadio IV	Afectación diseminada de uno o más órganos o tejidos extraganglionares (médula ósea, hígado, pulmón, etc.)

Todos los estadios se subclasifican con la letra A o B, según la ausencia o presencia, respectivamente, de alguno de los siguientes síntomas generales:

- Fiebre inexplicada $>38^{\circ}\text{C}$
- Sudores nocturnos
- Pérdida de peso $>10\%$ en los 6 meses precedentes

La extensión localizada de un órgano o tejido a partir de un ganglio afectado contiguo no hace avanzar al estadio, sino que se añade el subfijo E.

X: Si la enfermedad es voluminosa o *bulky*, considerando como tal las masas mediastínicas $\geq 1/3$ del diámetro torácico a nivel de T5-T6, y las masas adenopáticas ≥ 10 cm de diámetro

La estadificación puede ser clínica o patológica. En esta última la afectación de un órgano determinado debe indicarse mediante un subíndice (M: M0; H: hígado; L: pulmón; O: hueso; P: pleura; D: piel).

Tabla V. Pruebas a realizar para la estadificación

- Biopsia ganglionar adecuada
- Historia clínica detallada, que registre la existencia de síntomas B
- Exploración física cuidadosa con especial atención a todas las regiones linfáticas, incluido el anillo de Waldeyer, y determinación del tamaño del bazo y del hígado
- Estudios de laboratorio: hemograma y velocidad de sedimentación globular, pruebas de función hepática y renal, ácido úrico, lactatodeshidrogenasa, calcio, albúmina
- Radiografía posteroanterior y lateral de tórax
- Tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis
- Tomografía por emisión de positrones (PET), PET/TC
- Biopsia ósea adecuada
- Biopsia de afectaciones extranodales sospechosas (pulmón, hígado)
- Resonancia magnética, si hay afectación del sistema nervioso central

para detectar enfermedad oculta a la palpación. Se recomienda la realización de una radiografía simple de tórax y de una tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, si es posible con contraste intravenoso. La TC puede detectar aumentos de tamaño de los ganglios linfáticos en cualquier zona, pero no es sensible a los cambios estructurales. También identifica los nódulos tumorales en el bazo, en el hígado y en otros órganos.

La tomografía por emisión de positrones (PET) se basa en el atrapamiento en las células neoplásicas de un metabolito fosforilado de la fluorodeoxiglucosa (FDG) marcada con un isótopo radioactivo. Esta técnica metabólica permite descubrir enfermedad en ganglios de tamaño aparentemente normal (que darían una TC falsamente negativa) o en masas residuales fibróticas sin células tumorales (TC falsamente positiva). Además, es muy sensible para la detección de afectación extraganglionar y esplénica. Con la excepción de los linfomas de tejido linfoide asociado a la

mucosa (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*) y de los linfocitos de células pequeñas, todos los linfomas, incluyendo los más frecuentes como el LH, el LNH folicular, el LNH B difuso de célula grande o el linfoma del manto, presentan captación aumentada de FDG, con una sensibilidad y una especificidad cercanas al 95%.

La combinación de TC y PET se considera actualmente la prueba de imagen óptima para la estadificación del LH, pero sobre todo en la evaluación de la respuesta tras finalizar el tratamiento (fig. 7). Dada su alta sensibilidad y con objeto de minimizar los falsos positivos, se recomienda la utilización de la PET al menos 3 semanas después de la finalización de la QT y de 8 a 12 semanas tras la RT. La introducción de la PET ha modificado los clásicos criterios de respuesta al tratamiento (véase apartado correspondiente), y se investiga activamente su papel en el seguimiento de la enfermedad residual y como factor pronóstico predictivo de la recaída. Con todo, dado que la PET

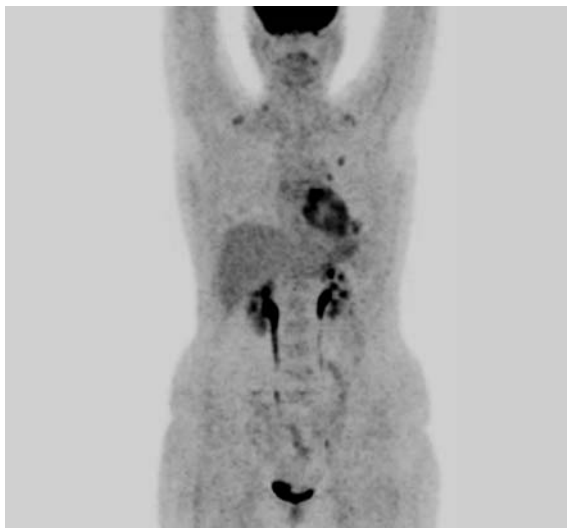


Fig. 7. Tomografía por emisión de positrones. Captaciones patológicas laterocervicales, supraclaviculares y mediastínicas en paciente con linfoma de Hodgkin tratado. La captación del corazón, del hígado y de las vías urinarias es normal.

no está aún disponible en muchos centros, la valoración por TC continúa siendo el estándar.

Actualmente, la combinación de todas estas técnicas ha sustituido por completo a la laparotomía exploradora, técnica invasiva que requiere la hospitalización del paciente y que no está exenta de una morbilidad significativa.

FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico de la enfermedad de Hodgkin ha cambiado radicalmente en las últimas décadas, de modo que en la actualidad más 75% de los pacientes

pueden ser curados gracias a una mayor rapidez en el diagnóstico, a la gran eficacia de los nuevos esquemas de QT con o sin RT, al uso del trasplante de progenitores hematopoyéticos y a los adelantos experimentados en las medidas de soporte.

La identificación de un conjunto de factores pronósticos ha permitido ajustar la intensidad del tratamiento a la agresividad de la enfermedad, minimizando los efectos secundarios a largo plazo, particularmente el desarrollo de neoplasias secundarias, que ocasionan una mortalidad relevante.

En la tabla VI se resumen los factores pronósticos más importantes según la

Tabla VI. Factores pronósticos desfavorables en el linfoma de Hodgkin

En estadios iniciales (I-II): Puntuación Pronóstica del EORTC y del GHSG

EORTC

- Masa mediastínica voluminosa (*bulky*)
- Edad ≥ 50 años
- VSG elevada:
 - ≥ 50 sin síntomas B
 - ≥ 30 con síntomas B
- ≥ 4 regiones ganglionares afectas

GHSC

- Masa mediastínica voluminosa
- Afectación extranodal
 - VSG elevada:
 - ≥ 50 sin síntomas B
 - ≥ 30 con síntomas B
- ≥ 3 regiones ganglionares afectas

Pronóstico desfavorable si existe alguno de estos factores.

En enfermedad avanzada (III-IV): International Prognostic System (IPS)

- Sexo masculino
- Edad ≥ 45 años
- Estadio IV (Ann Arbor)
- Albúmina < 4 g/dl
- Hemoglobina $< 10,5$ g/dl
- Leucocitosis $\geq 15.000/\mu\text{l}$
- Linfopenia $< 600/\mu\text{l}$ o $< 8\%$ del recuento leucocitario

1 punto por cada factor. El pronóstico empeora con cada punto. La supervivencia a 5 años con > 3 puntos es del 59%.

EORT: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GHSG: German Hodgkin Study Group; VSG: velocidad de sedimentación globular.

extensión de la enfermedad, en función de los cuales se diseña la estrategia terapéutica. En los estadios iniciales el pronóstico es peor si existe una masa mediastínica voluminosa (*bulky*), muchos grupos ganglionares afectados, afectación extraganglionar, VSG elevada o síntomas B. En estadios avanzados, además de la extensión de la enfermedad, influyen la tasa de albúmina, hemoglobina, leucocitosis y linfopenia. En general, muchos de estos factores pronósticos reflejan de manera indirecta la masa tumoral, y sus implicaciones biológicas son claras: cuanto mayor sea la población tumoral, más probabilidad hay de que se desarrollen subclones resistentes al tratamiento. La edad también es un factor pronóstico a tener en cuenta, ya que en los pacientes ancianos las comorbilidades y el deterioro orgánico hacen que la tolerancia al tratamiento sea peor, y compromete la adhesión y la intensidad del mismo; por otra parte, en estos pacientes la enfermedad suele ser más invasiva y presentarse en estadios más avanzados.

El valor pronóstico de la histología, considerado clásicamente peor en el caso de la depleción linfocítica, ha perdido peso con los tratamientos modernos. De igual modo, el LH que surge en el transcurso de otras enfermedades intercurrentes (inmunodeficiencia, sida) tiene actualmente un pronóstico similar al convencional.

Como resulta lógico, la respuesta al tratamiento tiene un impacto pronóstico de primer orden. En este sentido, está investigándose el valor predictivo de la respuesta precoz al tratamiento, evaluada con las nuevas técnicas de imagen (PET y PET/TC). Estudios recientes sugieren que los pacientes con LH avanzado que tienen una PET negativa tras dos o tres ciclos de QT, tienen un pronóstico significativamente mejor que

aquéllos en los que la PET es positiva (fig. 7).

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas de las que disponemos en el LH son tres: RT, QT con varios agentes citostáticos y la combinación de ambas (tratamiento combinado). Con estas modalidades de tratamiento se obtienen éxitos a largo plazo en más del 80% de los pacientes. En esencia, el objetivo del tratamiento del LH debe ser alcanzar el mayor porcentaje de curaciones con la menor toxicidad posible; es por ello que el tratamiento óptimo no está absolutamente definido y se encuentra sujeto a evolución.

La elección del tratamiento debe ajustarse al riesgo de cada paciente, determinado por los factores pronósticos expuestos en el apartado anterior. Además, hay que considerar la edad y los efectos secundarios a corto y a largo plazo, de forma especial la infertilidad y el mayor riesgo de segundas neoplasias asociado al tratamiento combinado, así como a determinadas combinaciones de QT. Éste es el motivo por el que el esquema clásico de QT con metotrexato, mostaza nitrogenada, procarbacin y presnisona (MOPP) se ha dejado de utilizar, y se han disminuido notablemente las dosis y los campos de aplicación de la RT.

La estrategia actual del tratamiento de primera línea en el LH es la siguiente (tabla VII):

- *Estadios localizados (I, IIA), sin factores de mal pronóstico:* dos ciclos de QT seguidos de RT sobre la región ganglionar afecta en el momento del diagnóstico.
- *Estadios localizados (I, IIA), con algún factor de mal pronóstico:*

Tabla VII. Tratamiento de primera línea en el linfoma de Hodgkin

Estadio + factores de riesgo*	Tratamiento
Estadios localizados I-II sin factores de mal pronóstico	ABVD (x 2 ciclos) + RT sobre campo afectado (20-30 Gy)
Estadios localizados I-II con factores de mal pronóstico	ABVD (x 4 ciclos) + RT sobre campo afectado (30 Gy)
Estadios avanzados (II _B , III, IV)	ABVD (x 6-8 ciclos)

*Factores de riesgo del German Hodgkin. Study Group (GHSg).
ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina; RT: radioterapia.

cuatro ciclos de QT y RT sobre la región afecta.

- *Estadios avanzados (II_B, III, IV):* de seis a ocho ciclos de QT.

En los estadios avanzados con masa voluminosa inicial (*bulky*) se suele asociar RT en dicha zona, pero la utilidad de esta medida es actualmente discutida. La terapia combinada es probablemente la de mayor capacidad tumoricida, pero ya se han comentado sus inconvenientes, y se investiga la posibilidad de eliminar la RT adicional en los pacientes con una PET negativa tras la QT.

La RT debe ser realizada por profesionales expertos, con técnicas y equipos de RT modernos. Las dosis oscilan entre 20 y 40 Gy. Habitualmente se administran 30 Gy a razón de 2 Gy/día durante 3 semanas. En la figura 8 se indican, a título informativo, los campos de irradiación clásicos como el tipo manto (*mantle*) o el campo en Y invertida, aunque la que se emplea con más frecuencia es la RT limitada al campo afecto.

En la tabla VIII se exponen las combinaciones de QT más utilizadas en el tratamiento de primera línea en

el LH. El esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) es el más utilizado por su eficacia y su bajo perfil de toxicidad. Con dicho esquema se consiguen tasas de remisión completa en torno al 80%; la supervivencia libre de progresión es del 76%, y la supervivencia global, del 92% a los 5 años. Es el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad avanzada. Otras combinaciones más intensivas como el Stanford V (adriamicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona) o el BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, procarbocina y prednisona) obtienen resultados similares con más toxicidad. Con ocho ciclos de BEACOPP escalado, un esquema aún más intensivo, o cuatro ciclos del mismo en dosis estándar y otros cuatro escalados, se obtienen tasas de remisión completa, supervivencia libre de progresión y supervivencia global a los 5 años del 92%, 86% y 91%, respectivamente. Estos resultados son aún mejores que con el esquema ABVD, pero la toxicidad es elevada y el porcentaje de neoplasias secundarias alcanza el 5%. Por tal

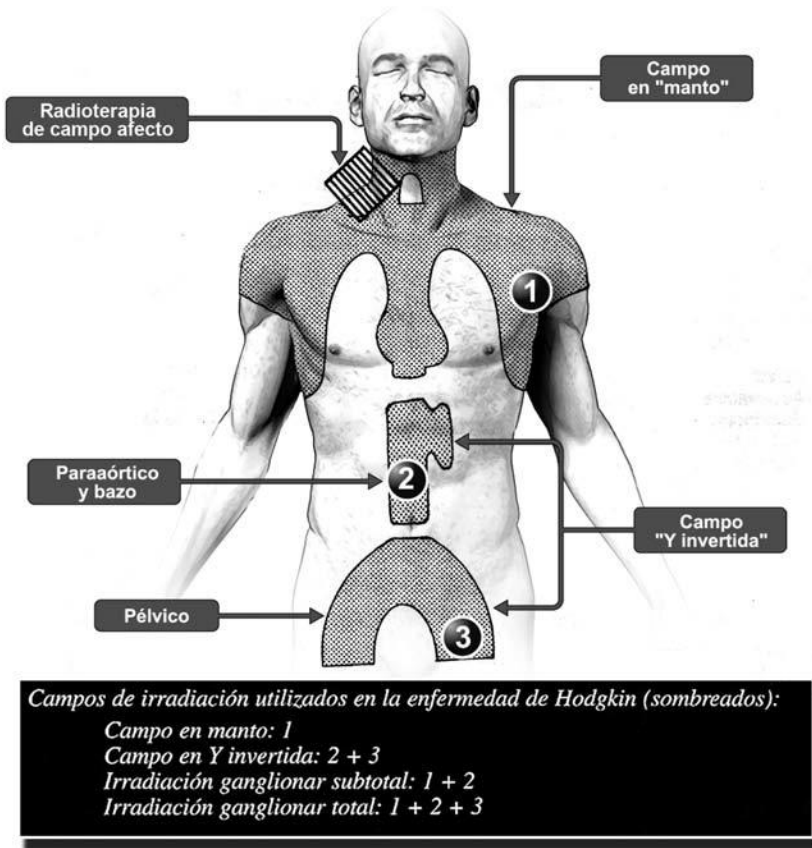


Fig. 8. Campos de irradiación utilizados en el linfoma de Hodgkin (sombreado).

motivo, este tipo de esquema puede ser aconsejable en los pacientes jóvenes con más de tres factores de riesgo (tabla VI).

Independientemente de la poli-QT utilizada, el éxito del tratamiento depende en gran medida de la intensidad de las dosis, por lo que es muy importante ajustarse a las mismas y a las fechas programadas. En el caso del esquema ABVD, los ciclos deben repetirse cada 28 días hasta alcanzar un

total de seis o hasta que se documente la remisión completa por reestadificación más dos tandas de consolidación.

En el LHPLN se emplea la misma estrategia de tratamiento que en el LH clásico con algunas variaciones. Así, en los estadios localizados I y IIA sin factores de mal pronóstico se utiliza la RT sola. En el resto de los estadios se usa la QT tipo ABVD o CHOP, pero con la adición de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20.

Tabla VIII. Esquema de quimioterapia de primera línea en el linfoma de Hodgkin

Régimen	Dosis (mg/m ²)	Vía	Días	Comentarios
ABVD				
Adriamicina	25	i.v.	1 y 15	Cada 28 días
Bleomicina	10	i.v.	1 y 15	
Vinblastina	6	i.v.	1 y 15	
Dacarbacina	375	i.v.	1 y 15	
ChIVPP				
Clorambucilo	6 (<10)	oral	1 - 14	Cada 28 días
Vinblastina	6	i.v.	1 y 8	
Procarbacia	100 (<150)	oral	1 - 14	
Prednisona	40		1 - 14	
Stanford V				
Adriamicina	25	i.v.	1 y 15	Cada 28 días x 3 ciclos + 36 Gy RT en lesiones iniciales >5 cm
Vinblastina	6	i.v.	1 y 15	
Mecloretamina	6	i.v.	1	
Etopósido	60	i.v.	15	
Etopósido	120	oral	16	
Vincristina	1,4 (< 2)	i.v.	8 y 22	
Bleomicina	5 U	i.v.	8 y 22	
Prednisona	40	i.v.	días alternos	
BEACOPP (escalado)				
Bleomicina	10	i.v.	8	Cada 21 días x 8 ciclos + 30 Gy RT en lesiones iniciales >5 cm y 40 Gy en residuales
Etopósido	100 (200)	i.v.	1-3	
Adriamicina	25 (35)	i.v.	1	
Ciclofosfamida	650 (1.250)	i.v.	1	
Vincristina	1,4 (máximo 2 mg)	i.v.	8	
Procarbacia	100	oral	1-7	
Prednisona	40	oral	1-14	

i.v.: vía intravenosa; RT: radioterapia de campo afecto; QT: quimioterapia.

Tratamiento de la recaída y resistencias

Pese a los logros del tratamiento descrito, alrededor del 15% de los

pacientes no alcanzan la remisión completa (resistentes primarios) y otro 20% del total recaen tras haberla obtenida. El pronóstico de estos sujetos es, en general, poco favorable, y sus posibilidades de curación

con la QT de rescate convencional están en torno al 20%.

Los pacientes con resistencia primaria son los de peor pronóstico. En ellos se emplea QT de rescate con esquemas que tengan fármacos sin resistencia cruzada, y si se obtiene respuesta, se continúa con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (o trasplante alogénico si existe un donante compatible).

La recidiva en los escasos pacientes con estadio muy limitado que hayan recibido RT aislada se trata con excelentes resultados con QT de primera línea.

En los pacientes que recaen tras recibir QT, el primer paso es la confirmación histológica de la recaída y repetir el estudio de extensión. Los pacientes que recaen son más problemáticos y, en general, su pronóstico es tanto más adverso cuanto más precoz sea (<1 año), y la recidiva es más extensa en estos casos. El tratamiento con QT de rescate con combinaciones como los esquemas DHAP (dexametasona, citarabina y cisplatino) e IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina y prednisolona) puede conseguir respuestas en el 60-80% de los pacientes con remisiones completas en un 30-50%, pero las recaídas posteriores son continuas, y menos del 25% de los pacientes están libres de enfermedad a los 10 años. Por tal motivo, una vez alcanzada la máxima citorreducción, tras dos a cuatro ciclos de QT de segunda línea, está indicado el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Con esta estrategia secuencial se consigue una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 50-60%. El éxito tras el trasplante es tanto mayor cuanto mejor sea la respuesta a la QT de rescate. El trasplante alogénico de progenitores

hematopoyéticos se reserva para los pacientes que recaen tras el trasplante autólogo, para aquéllos a los que no se puedan recoger células progenitoras o para los que tengan infiltración medular. También puede plantearse en los pacientes con recaídas muy precoces con otros factores de mal pronóstico. El trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida se usa cada vez con más frecuencia en estos casos. El trasplante no tiene indicación en los pacientes que no exhiben algún grado de respuesta a la QT de rescate; estos casos se pueden tratar con fármacos experimentales en el contexto de ensayos clínicos.

La RT es de mucha utilidad en el tratamiento paliativo de las masas ganglionares que produzcan fenómenos compresivos u obstructivos.

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO Y CONTROL A LARGO PLAZO

En cuanto a la evaluación tras el tratamiento, se deben realizar en todos los pacientes las mismas exploraciones recomendadas para la estadificación y repetir las biopsias en los órganos que arrojan resultados positivos si son accesibles (tabla V). De particular trascendencia es la realización de las pruebas de imagen para detectar enfermedad oculta. Ya se ha comentado la importancia de la PET, que nos permite identificar la existencia de tumor viable en las masas residuales tras el tratamiento. De hecho, entre los criterios de respuesta al mismo propuestos recientemente por el grupo de trabajo internacional ya se incorpora el resultado de la PET (tabla IX). Dichos criterios se pueden resumir en los siguientes términos:

**Tabla IX. Criterios de respuesta al tratamiento
(grupo de trabajo internacional)**

Definición de respuesta	Adenopatías	Bazo, hígado	Médula ósea
Remisión completa (RC): desaparición de toda evidencia de enfermedad	En linfomas PET positivos antes del tratamiento la PET debe ser negativa, aunque existan masas residuales en la TC	No palpables Desaparición de nódulos previos	Desaparición de infiltrados previos Si la morfología es poco clara, la inmunohistoquímica debe ser negativa
Remisión parcial (RP): disminución de la enfermedad medible y no aparición de nuevos focos	≥50% de disminución en SPD* de las seis masas de mayor tamaño. No aumento en el tamaño de otros nódulos. En los linfomas PET positivos antes del tratamiento uno o mas nódulos siguen siendo positivos	≥50% de disminución en SPD de los nódulos (si hay sólo uno, disminución en el diámetro mayor) No aumento de tamaño del hígado o del bazo	Irrelevante si era positivo antes del tratamiento Se debe especificar el tipo celular
Enfermedad estable (EE): fallo en alcanzar RC/RP o progresión	Si PET positiva antes del tratamiento: la PET continúa siendo positiva en los sitios previos de enfermedad, pero sin aparición de sitios nuevos de enfermedad ni en PET ni en TC		
Recaída o progresión (Prog): cualquier lesión nueva o aumento ≥ 50% sobre el nadir en sitios previamente afectos	Aparición de lesión(es) nuevas de >1,5 cm, aumento ≥50% del SPD de más de un nódulo o aumento ≥50% en el diámetro mayor de un nódulo previo >1 cm de diámetro menor. Las lesiones deben ser PET-positivas si el linfoma era positivo en PET antes del tratamiento	≥50 de aumento sobre el nadir en el SPD de cualquier lesión previa	Infiltración nueva o recurrente

SPD: suma de los productos de los diámetros mayores.

- **Remisión completa:** desaparición de toda evidencia de enfermedad.
- **Remisión parcial:** disminución del 50% o más de la enfermedad medible, sin aparición de focos nuevos de infiltración.

- **Fracaso:** pacientes que no alcanzan al menos la remisión parcial o que progresan.

Los pacientes en los que la TC identifique masas residuales pero que no

captan FDG (PET negativas) se pueden considerar en remisión completa. No obstante, dado que también existen algunos falsos negativos con la PET, es recomendable repetir la biopsia para la confirmación histológica, siempre que sea posible. También se aconseja repetir la biopsia en los pacientes que recaen.

La incorporación de las nuevas técnicas de imagen ha abierto unas enormes

perspectivas para el estudio de la enfermedad residual en los linfomas, que ya están teniendo impacto en el diagnóstico, en el pronóstico y en el tratamiento. Pero muchas de ellas están aún investigándose y requieren ser validadas. Por su gran interés práctico, en la tabla X hemos recogido las recomendaciones actuales de la utilización de la PET.

Una vez finalizado el tratamiento, se precisa un seguimiento periódico a

Tabla X. Recomendaciones actuales de la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET)

Histología	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento	Evaluación de la respuesta
Linfomas que captan FDG (PET positiva):			
- Linfoma de Hodgkin	Sí	Investigación (EC)	Sí
- LNHB-DCG	Sí	Investigación (EC)	Sí
- LNH folicular	Sí*	Investigación (EC)	Sí*
- Linfoma células del manto	Sí*	Investigación (EC)	Sí*

*Se recomienda sólo en ensayos en los que el objetivo primario sea estudiar la tasa de respuestas globales o de remisión completa.
 EC: ensayo clínico; FDG: fluorodeoxiglucosa; LNH: linfoma no Hodgkin; LNHB-DCG: linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes

largo plazo, ya que si bien la mayoría de los fallos se producen en los primeros 3 años, existe un 5-10% de recidivas tardías. Igualmente importante es monitorizar las complicaciones tardías del tratamiento, que ocasionan una tasa de mortalidad similar a la que produce el linfoma.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Entre los efectos secundarios precoces que cabe esperar tras la QT y la RT están los siguientes: náuseas, vómitos, mucositis, alopecia e insuficiencia

de la médula ósea. En general, suelen desaparecer tras retirar el tratamiento, aunque a veces obligan a modificar las dosis del mismo. Conviene vigilar, tanto a corto como a largo plazo, la aparición de neumonitis secundaria a la bleomicina y las cardiomiopatías en relación con el uso de adriamicina, que son más frecuentes si existen problemas pulmonares o cardiológicos previos. Por este motivo, es recomendable realizar pruebas de función pulmonar y ecocardiografía antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente de forma periódica y/o si aparece clínica cardiopulmonar.

Tabla XI. Efectos secundarios tardíos del tratamiento del linfoma de Hodgkin

Por la radioterapia

- Hipotiroidismo
- Neumonitis
- Pericarditis, coronariopatías
- Mielitis transversa
- Signo de Lhermitte
- Radiodermatitis
- Neoplasias secundarias (cáncer de mama, pulmón, tiroides)

Por la quimioterapia

- Neumonitis
- Esterilidad
- Cardiotoxicidad
- Endocrionopatías
- Neoplasias secundarias (síndromes mielodisplásicos, leucemia, linfoma)

Entre las complicaciones a largo plazo (tabla XI), es especialmente relevante la alta incidencia de segundas neoplasias, habiéndose descrito hasta un 5-15% de síndromes mielodisplásicos, así como leucemias agudas mielo-blásticas y tumores sólidos a los 10 años. El riesgo parece estar más relacionado con la modalidad de tratamiento combinado y con el empleo de citostáticos como la mostaza nitrogenada.

Otra complicación importante es la esterilidad, que afecta de forma irrever-

sible a la mayoría de los varones y casi a la mitad de las mujeres tratadas con el clásico esquema MOPP. Los nuevos esquemas de QT reducen de manera significativa, pero no eliminan, esta complicación, por lo que se recomiendan técnicas para preservar la fertilidad.

El uso de la RT conlleva también la aparición tardía de pericarditis, neumonitis o cáncer de mama, si el campo irradiado incluye áreas torácicas extensas, o hipotiroidismo, si la irradiación es cervical.

LINFOMA NO HODGKIN

***Por la Dra. A. R. Arranz**

Introducción. Etiología. Patogenia. Clasificación. Clínica. Datos de laboratorio. Diagnóstico. Estudio de extensión. Pronóstico. Entidades específicas de linfomas no Hodgkin. Tratamiento. Tratamiento de las resistencias y recidivas. Tratamientos experimentales.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo muy amplio y heterogéneo de neoplasias del sistema linfático ganglionar y extraganglionar consistentes en proliferaciones clonales de linfocitos. Anteriormente, se distinguían tantos subtipos de linfomas como subtipos de células linfoides existentes a lo largo de su diferenciación normal, desde el linfocito de la médula ósea hasta la célula plasmática, los linfocitos CD4/CD8 o células *natural killer* (NK), en el caso de los linfomas de inmunofenotipo B, T y NK, respectivamente. Sin embargo, la realidad es más compleja, y actualmente se identifican, gracias a las técnicas genómicas, subtipos de linfomas entre entidades morfológica y fenotípicamente iguales con comportamientos biológicos y pronósticos diferentes. Por otra parte, el concepto actual de neoplasia incluye no sólo el acúmulo de células tumorales sino también su relación con el microambiente no tumoral y la respuesta inmune del paciente, ya que la interre-

lación de estos tres componentes determinan el desarrollo, la evolución y el pronóstico de los linfomas, y su conocimiento permitirá una mayor racionalización del tratamiento.

Actualmente, se han identificado más de 40 tipos de linfomas, que hay que valorar como entidades dinámicas. A diferencia de los linfomas de Hodgkin, los LNH tienen un patrón de diseminación errático con una evolución muy variable, con formas muy proliferativas y rápidamente letales, hasta subtipos excelentemente tolerados (denominados "indolentes") y compatibles con una buena calidad de vida incluso en ausencia de tratamiento específico.

Los LNH suponen el 4% de todas las neoplasias y en Occidente son mayoritariamente de inmunofenotipo B (85% de los casos). La incidencia, que se ha incrementado significativamente durante los últimos años, es de 15-19 casos por cada 100.000 habitantes/año, variable según el área geográfica y la raza. En general, predominan en los varones, entre la sexta y séptima décadas de la vida.

ETIOLOGÍA

Es desconocida en la mayoría de los casos, aunque se han identificado diversos agentes infecciosos, mayoritariamente virus, con un importante papel etiopatogénico en determinados subtipos. Así, el ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus de Epstein-Barr (VEB) está integrado en el genoma de las células tumorales del linfoma de Burkitt endémico y en varios subtipos de linfomas T periféricos. Se detecta también en las células tumorales de los linfomas que se desarrollan en situaciones de inmunodeficiencias congénitas (ataxia-telangiectasia, inmunodeficiencia grave combinada) o adqui-

ridas (postrasplante de órganos sólidos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], trastornos autoinmunes) (tabla I).

La infección por el retrovirus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) está relacionada con el linfoma-leucemia T del adulto (linfoma endémico del sur de Japón) y con algunos linfomas cutáneos T. El virus herpes 8 está asociado al linfoma de cavidades, y el virus de la hepatitis C, a los linfomas linfoplasmocitoide y de la zona marginal. Algunas bacterias también están estrechamente implicadas, tales como *Helicobacter pylori*, en el linfoma asociado a mucosas gástrico, *Chlamidia psittaci*, en el linfoma asociado a mucosas de conjuntiva, o *Borrelia*

Tabla I. Estados de inmunodeficiencia que predisponen al desarrollo de linfomas no Hodgkin

Inmunodeficiencias congénitas

- Ataxia-telangiectasia
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Inmunodeficiencia común variable
- Inmunodeficiencia combinada grave
- Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (síndrome de Duncan)

Inmunodeficiencias adquiridas

- Trasplante de órganos
- Sida
- Fármacos: azatioprina, alquilantes, metotrexato, ciclosporina, análogos de purinas (fludarabina, cladribina), globulina antitumógena, anticuerpos: anti-CD52

Enfermedades

- Síndrome de Sjögren
- Tiroiditis de Hashimoto
- Esprúe no tropical
- Artritis reumatoide

Otras

- Radioterapia
- Hidantoínas
- Herbicidas

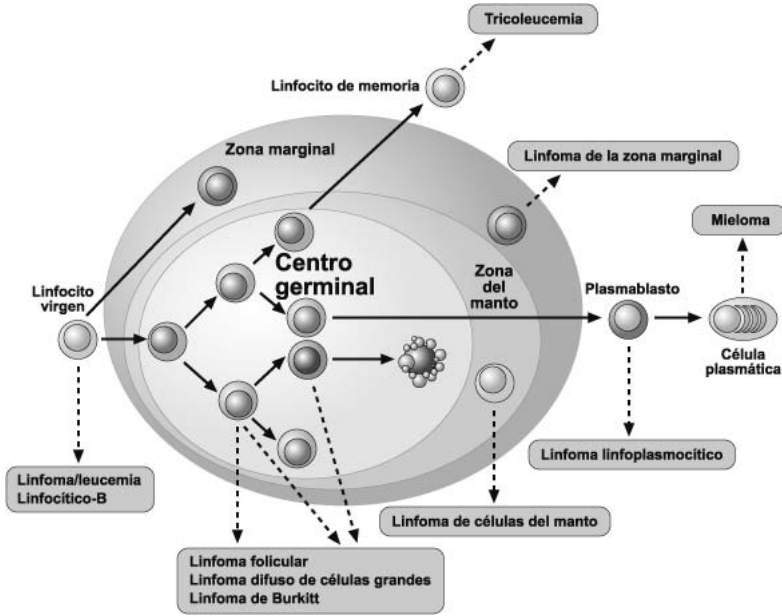


Fig. 1. Secuencia de evolución de los linfocitos B.

burgdorferi, en algunos linfomas cutáneos. Entre los protozoos, *Plasmodium* está muy relacionado con el linfoma de Burkitt endémico, probablemente por inducir un estado de inmunosupresión que favorece la infección y replicación del VEB.

PATOGENIA

Los linfocitos B y T, tras su maduración en la médula ósea y el timo, respectivamente, se convierten en linfocitos inmunocompetentes y se distribuyen en los órganos linfoides secundarios. En ellos, se ponen en contacto con los antígenos y, tras el estímulo, proliferan y se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos y en linfocitos T efectores. En la figura 1 se muestra un esquema de un

fóliculo linfóide y del área perifolicular, la secuencia de la ontogenia linfóide B y la ubicación de las diferentes neoplasias B que se reconocen en la actualidad.

El estudio de las características fenotípicas de las células tumorales existentes en los distintos linfomas evidenció que son similares a las que se observan en los linfocitos normales a lo largo de su ontogenia. Por tanto, se ha postulado que la mayoría de los linfomas representan la contrapartida clonal de los diferentes estadios evolutivos que presentan los linfocitos normales, aunque, como hemos mencionado antes, dentro de las distintas entidades existen, a su vez, variantes definidas por su peculiar comportamiento biológico y pronóstico. La proliferación que se produce en los linfomas supone una expansión celular

incontrolada con pérdida de la maduración normal y de la apoptosis (muerte celular programada) que se produce en condiciones normales.

En las células normales, la proliferación es el resultado del equilibrio entre la acción de los protooncogenes (activadores de la función de genes implicados en la proliferación-apoptosis celular) y de la de los genes supresores de tumor. En las células malignas, el protooncogén adquiere una nueva función (pasa a denominarse "oncogén") y/o se pierde actividad de los genes supresores de tumor. El estudio citogenético mediante técnicas de bandas de alta resolución e hibridación fluorescente *in situ* (FISH, del inglés *fluorescent in situ hybridation*) detecta múltiples anomalías cromosómicas en un alto porcentaje de los linfomas. Algunas de estas alteraciones son muy específicas y se corresponden con una histología, un inmunofenotipo y un comportamiento clínico y biológico determinados; otras están asociadas pero no son específicas, y son detectadas en entidades distintas.

En la tabla II, se resumen las alteraciones genéticas específicas observadas en diferentes entidades linfomatosas. Son muy frecuentes las traslocaciones: la t(8;14) (q24;q32) se identifica en la mayoría de los linfomas de Burkitt endémicos; la t(14;18) (q32;q21) es típica de los linfomas foliculares; la t(11;14) (q13;q32), del linfoma de células del manto, etc. En ellas, las regiones de ADN implicadas incluyen los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (Ig), situados en el cromosoma 14q32, y los oncogenes *c-MYC* (en el cromosoma 8); el *BCL-2* (en el cromosoma 18) o el *BCL-1* (en el cromosoma 11), respectivamente. Con la nueva ubicación de los oncogenes pueden generarse proteínas de fusión o, más frecuentemente en los linfomas, sobreexpresio-

nes de genes normales. Así, en el caso del *c-MYC* o del *BCL-1*, se induciría un incremento de la proliferación; con la sobreexpresión del *BCL-2* se induciría una disminución de la apoptosis, y en las deleciones de 17p (*p53*) desaparecería la actividad de un importante gen supresor de tumor.

Actualmente, se considera la transformación neoplásica como un proceso con múltiples episodios secuenciales que llevan a la aparición de clones con una división y maduración alteradas e independientes de los mecanismos reguladores del ciclo celular. Por ejemplo, la infección por el VEB provocaría inicialmente una expansión de linfocitos B de carácter policlonal y de crecimiento incontrolado ante la ausencia de un funcionamiento normal de los mecanismos de inmunovigilancia. Con el tiempo, se producirían traslocaciones específicas que implicarían al cromosoma 8, induciéndose la activación del *c-MYC* y la proliferación monoclonal linfomatosas.

CLASIFICACIÓN

Disponer de una clasificación para los LNH es de gran trascendencia de cara a homogeneizar los criterios diagnósticos en la identificación de los diferentes linfomas, establecer un pronóstico y planificar el tratamiento.

Sin embargo, dadas la complejidad y la diversidad histopatológica de los LNH, a lo largo de los últimos 30 años surgieron varias clasificaciones que, utilizando las nuevas técnicas disponibles, incorporaban sucesivamente nuevos subtipos o modificaban los previamente identificados.

La primera clasificación propuesta por Rappaport en 1955 era descriptiva. Basada en la morfología de la célula tumoral (linfocítica, histiocítica o

Tabla II. Alteraciones genéticas detectadas en los linfomas no Hodgkin (LNH)

Tipo de LNH	Citogenética/ biología molecular	Oncogén	Función
Burkitt/LLA-B	t(8;14) t(2;8) t(8;22)	c-MYC-IgH c-MYC-Ig kappa c-MYC-Ig lambda	Factor de transcripción: genera señal de proliferación
Folicular	t(14;18)	<i>BCL2</i> -IgH	Proteína antiapoptótica
De células del manto	t(11;14) Mutación Mutación	<i>BCL1</i> -IgH <i>p53</i> <i>ATM</i>	Proteína reguladora del ciclo celular (ciclina D1) Disfunción gen supresor tumoral Proteincinasa reparadora del ADN dañado (activa <i>p53</i>)
Linfocítico de célula pequeña/LLC	Zap-70 Delección 13q14 Trisomía 12 Delección 11q22-23	Tirosincinasa Micro-ARN <i>ATM</i>	Se induce proliferación Proteincinasa reparadora del ADN dañado (activa <i>p53</i>)
Difuso de célula grande B	Traslocación/ mutación 3q27	<i>BCL-6</i>	Factor de transcripción: genera señal de proliferación y alteraciones de la maduración
Anaplásico ganglionar	t(2;5)	<i>ALK-NPM</i>	Proteína de fusión oncogénica
MALT	t(11;18) t(14;18)	<i>API2-MALT1</i> <i>IgH-MALT-1</i>	Proteína activadora de la transcripción Disregulación de la transcripción

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; Ig: inmunoglobulina;
LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica;
MALT: tejido asociado a mucosas.

mixta) y el patrón histológico (nodular frente a difuso), realmente sigue siendo válida por su correlación clínica (linfocítico y patrón nodular menos invasivo que histiocítico y patrón difuso).

En los años setenta surgieron las clasificaciones de Lukes y Collins en Estados Unidos y la de Kiel en Europa, que incorporaban las técnicas inmunológicas al estudio histológico.

Ambas permitieron distinguir los linfomas B de los T, pero ninguna tuvo una aceptación unánime por parte de los histopatólogos.

Este hecho propició que en 1982 se elaborara una clasificación de consenso por parte de un comité internacional de expertos, la *Working Formulation* ('Clasificación de Trabajo'), con la finalidad de proporcionar al clínico infor-

mación pronóstica. En ella, se agruparon los diferentes subtipos identificados por la morfología y por las técnicas convencionales en tres tipos de malignidad: bajo, intermedio y alto grado, según su mayor o menor supervivencia con los tratamientos empleados entonces. Tuvo mucha aceptación entre los clínicos, pero los patólogos siempre se mostraron muy críticos por su inexactitud y porque no se consideraban los linfomas T.

Con las nuevas técnicas de inmunohistoquímica, inmunofenotipo, genética molecular, así como por evidencia clínica, se hizo necesaria una nueva clasifi-

ción. En 1994, se generó, con el acuerdo entre patólogos expertos, la clasificación *Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms*. En 2001, auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se elaboró otra clasificación basada en la previa pero considerando más los aspectos clínicos que ha alcanzado una gran difusión.

En las tablas III y IV se resumen las características morfológicas e inmunofenotípicas de algunas de las entidades B y T reconocidas.

En las nuevas clasificaciones se ha abandonado la identificación de los distintos linfomas basada fundamen-

Tabla III. Características de los linfocitos neoplásicos en los linfomas no Hodgkin de linfocitos B

Entidad	Inmunofenotipo					Características morfológicas	Subtipo de linfocitos
	Pan-B	SIg	CD5	CD23	CD10		
Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico pequeño	+	+	+	+	-	T pequeño, N redondo, Cr en grumos, C escaso	Linfocito pequeño
Linfoplasmocitoide	+	++	-	-	-	T medio, N redondo, Cr en grumos, C amplio	Linfocito con diferenciación de célula plasmática
Folicular	+	++	-	-	+	T medio, N hendido, Cr fina, C- apenas visible	Centrocito
De células del manto	+	+	+	-	-	T medio, N irregular, C apenas visible	Linfocito intermedio
Difuso de célula grande	+	+	+/-	-	+/-	T grande, N redondo con varios nucléolos periféricos, C basófilo escaso	Centroblasto
	+	+	+/-	-	+/-	T grande, N redondo, nucléolo único central, C basófilo	Inmunoblasto
	+	+	+/-	-	+/-	T grande, N pleomorfo, C basófilo	Anaplásico

Tabla III. Características de los linfocitos neoplásicos en los linfomas no Hodgkin de linfocitos B (cont.)

Entidad	Inmunofenotipo					Características morfológicas	Subtipo de linfocitos
	Pan-B	SIg	CD5	CD23	CD10		
Burkitt	+	+/-	-	-	+	T medio, uniforme, N redondo, nucléolos centrales múltiples C muy basófilo	Célula pequeña no hendida
De la zona marginal	+	+	-	-	-	T medio, N seudocentricito C abundante y pálido	Célula pseudo centrocítico
Leucemia/linfoma linfoblástico	+	-	-	-	+/-	T medio pequeño, N convoluto, nucléolo pequeño	Linfoblasto

C: citoplasma; Cr: cromatina; N: núcleo; Pan-B: CD19, CD20, CD22; SIg: inmunoglobulina de superficie clonal. T: tamaño.

Tabla IV. Características de los linfocitos neoplásicos en los linfomas no Hodgkin de linfocitos T

Entidad	Inmunofenotipo					Características morfológicas	Subtipo de linfocitos
	CD2	CD3	CD4	CD5	CD43		
Leucemia/linfoma linfoblástico	+/-	+/-	+/-	+/-	+	T medio pequeño, N convoluto, núcleolo pequeño	Linfoblasto
Linfoma T periférico	+	+	+	+	+	Muy heterogéneo	Linfocito maduro

N: núcleo; T: tamaño.

talmente en sutiles diferencias morfológicas, y se ha apostado por la identificación de distintas entidades en función de sus características morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y moleculares, asociadas a un comportamiento clínico-biológico determinado.

La información aportada por las distintas técnicas disponibles varía según el tipo de linfoma. Existen entidades con inmunofenotipos muy específicos, mientras que en otras están muy solapados y no permiten su identificación; asimismo, hay entidades en las que las alteraciones genéticas son imprescindible-

bles para un correcto diagnóstico, mientras que en otras no se ha podido identificar ninguna alteración específica. La clasificación de la OMS fue actualizada en el año 2008, ampliándose el abanico de entidades respecto a la anterior (tabla V). Estas clasificaciones suponen un claro avance respecto a las anteriores, aunque requieren la utilización de unos recursos tecnológicos no siempre disponibles en la práctica rutinaria para los patólogos. Ha quedado omitida también la consideración pronóstica, que sigue siendo válida para los clínicos. En la tabla V aparecen en cursi-

va las entidades consideradas de evolución indolente. En las figuras 2 y 3 se muestran ejemplos de histologías indolente y agresiva, respectivamente.

Por último, existen algunos aspectos que merecen destacarse. Un alto porcentaje de los linfomas indolentes evolucionan con el tiempo a otros de más alto grado histológico (linfoma transformado), hecho que implica un comportamiento clínico significativamente más invasivo. Asimismo, cabe mencionar que pueden coexistir histologías diferentes dentro de un mismo ganglio (linfoma compuesto) o en ganglios diferentes

Tabla V. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para las neoplasias linfoides (2008)

De células B	De células T y NK
Neoplasias de células precursoras B: • Leucemia/linfoma linfoblástico	Neoplasias de células precursoras T: • Leucemia/linfoma linfoblástico
Neoplasias de células maduras: • <i>LLC/linfoma linfocítico de célula pequeña</i> • Leucemia prolinfocítica de células B • <i>Linfoma marginal esplénico</i> • <i>Tricoleucemia</i> • <i>Leucemia/linfoma esplénico</i> • <i>Linfoma linfoplasmocitoide</i> • <i>Linfoma marginal extranodal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)</i> • <i>Linfoma marginal ganglionar</i> • <i>Linfoma folicular</i> • <i>Linfoma folicular primario cutáneo</i> • Linfoma de células del manto • Linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) • LDCGB rico en células T e histiocitos • LDCGB primario del SNC • LDCGB cutáneo, tipo pierna • LDCGB VEB+ del anciano • LDCGB asociado a inflamación crónica • Linfoma de célula grande B mediastínico • Linfoma de célula grande B intravascular	Neoplasias de células T y NK maduras: • Leucemia prolinfocítica de células T <i>Leucemia de linfocitos grandes granulares T</i> • Enfermedades crónicas linfoproliferativas de las células NK <i>Micosis fungoides</i> • Enfermedades linfoproliferativas T VEB+ de la infancia • Linfoma T asociado a enteropatía • Linfoma T hepatoesplénico • Linfoma T tipo paniculitis subcutánea • Enfermedades linfoproliferativas T cutáneas CD30+ • Linfomas T primarios cutáneos $\gamma\delta$ • Linfomas T periféricos, NOS** • Linfoma T angioinmunoblástico • Linfoma anaplásico de células grandes ALK+ • Linfomas anaplásico de células grandes ALK- • Leucemia invasiva de células NK • Leucemia/linfoma T del adulto

Tabla V. Clasificación Organización Mundial de la Salud para las neoplasias linfoides (2008) (cont.)

De células B	De células T y NK
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de célula grande B ALK* positivo • Linfoma de célula grande B VHH-8 asociado a la enfermedad de Castleman multicéntrica • Linfoma plasmablástico • Linfoma primario de cavidades • Linfoma de Burkitt <p><i>Miscelánea:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de cadenas pesadas • Neoplasias de células plasmáticas • Granulomatosis linfomatoide • Linfoma B inclasificable 	<p><i>Miscelánea:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Sézary
<p>*Cinasa del linfoma anaplásico. **No especificado. Cursiva: entidad de evolución indolente. ALK: cinasa de linfoma anaplásico; NK: <i>natural killer</i>; VEB: virus de Epstein-Barr; VHH-8: virus del herpes humano tipo 8.</p>	

Fig. 2. Imagen histológica de un linfoma folicular.

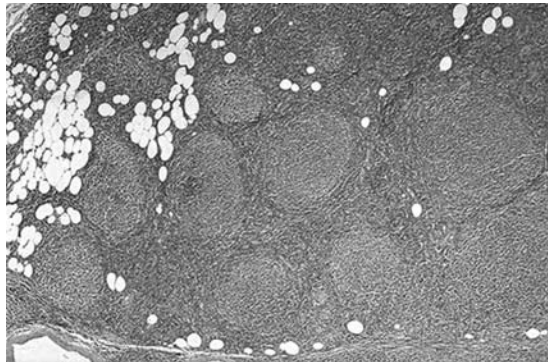
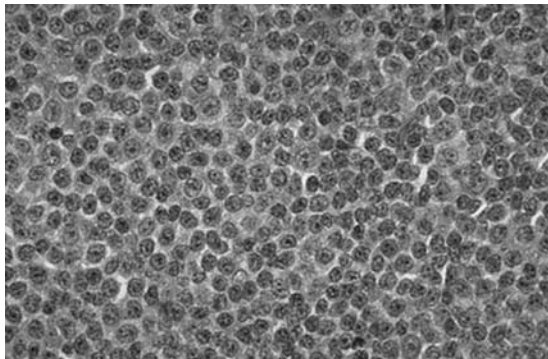


Fig. 3. Imagen histológica de un linfoma difuso de célula grande con predominio de centroblastos.



(linfoma discordante), cuyo pronóstico y tratamiento viene determinado por la histología más invasiva.

CLÍNICA

En líneas generales y en nuestro medio, podemos decir que los LNH son neoplasias que afectan a una población de edad avanzada (mediana 65 años), con la excepción del linfoma/leucemia linfoblástica B/T y linfoma/leucemia de Burkitt, de mayor incidencia en niños y adultos jóvenes. Pese a que difieren ampliamente en la frecuencia de los diversos signos y síntomas según los subtipos, podemos considerar una serie de características clínicas comunes a todos ellos.

Linfadenopatías periféricas

El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos es uno de los hallazgos iniciales más frecuentes (fig. 4). Las adenopatías suelen ser indoloras, de consistencia firme, de tamaño variable y de distribución asimétrica; afectan a una o varias áreas en cualquier parte del organismo. Es importante la exploración de todas las regiones ganglio-

nares, incluyendo la retroauricular, la epitroclear y la femoropoplíteica, así como la orofaringe.

Esplenomegalia

A veces es el signo más prominente, como en el caso del linfoma de la zona marginal esplénico, pero si existe suele asociarse a hepatomegalia. Dentro del abdomen, no es infrecuente la afectación de los ganglios mesentéricos y retroperitoneales y, ocasionalmente, los pacientes pueden presentarse con síntomas abdominales agudos.

Afectación extraganglionar

La infiltración extraganglionar suele ocurrir simultáneamente con la afectación ganglionar, ya sea en el momento del diagnóstico o en el transcurso de la enfermedad. Cuando la afectación extraganglionar es la única manifestación aparente, el linfoma se denomina "extraganglionar primario".

La médula ósea es el órgano más frecuentemente infiltrado, pero no es rara la afectación del tracto gastrointestinal, del sistema nervioso central, ósea, de los pulmones, de la piel, del



Fig. 4. Adenopatías voluminosas axilares.

tiroides o de otros órganos. La infiltración del anillo de Waldeyer es relativamente común en algunos linfomas, por lo que es importante no olvidar la exploración del tejido linfoide orofaríngeo (amígdalas y *cavum*) (fig. 5).

En los pacientes con sida, los LNH extraganglionares primarios representan casi un tercio de los casos. El sistema nervioso central, el tubo digestivo (boca y región anorrectal) y los senos paranasales son las áreas más frecuentemente afectadas.

Síntomas generales

Los síntomas B (fiebre, sudación nocturna y pérdida de peso superior

al 10% en los 6 meses previos) se observan con menos frecuencia que en el linfoma de Hodgkin, y su presencia es, en general, indicativa de enfermedad diseminada, con un pronóstico desfavorable. En algunos casos, la fiebre de origen desconocido puede ser una forma de presentación de los LNH.

En la tabla VI se enumeran algunas características que pueden diferenciar los linfomas indolentes de los agresivos, aunque es preciso señalar que estas características se refieren sobre todo a las diferencias existentes entre el linfoma folicular y el difuso de células grandes, los más frecuentes de cada grupo.

Fig. 5. Hipertrofia amigdalар.



Tabla VI. Aspectos clínicos diferenciales de los linfomas indolentes y agresivos

Características	Indolentes	Agresivos
Evolución natural	Indolente	Agresiva
Estadio III-IV en el diagnóstico	85%	60%
Infiltración retroperitoneal	90%	50-60%
Infiltración medular	50-60%	10-20%
Infiltración extraganglionar	Rara	Frecuente
Leucemización	No aparente	Aparente
Tratamiento convencional	No curable	Curable

DATOS DE LABORATORIO

- **Alteraciones del hemograma.** Anemia normocítica y normocrómica. Suele cursar con un bajo índice de reticulocitos, resultado de una eritropoyesis ineficaz, de la infiltración de la médula ósea o inducida por el tratamiento. En ocasiones, si existe reticulocitosis, debe solicitarse una prueba de Coombs, porque puede haber un componente inmunohemolítico. Puede observarse trombocitopenia secundaria a infiltración medular, hiperesplenismo o trastorno autoinmune. La presencia de células linfomatosas en la sangre periférica se observa fundamentalmente en los linfomas indolentes. De hecho, si se realizan estudios inmunofenotípicos o moleculares (reordenamientos del gen *BCL-2/IgH*) en la mayoría de los linfomas foliculares se detecta infiltración no evidenciada por morfología convencional.
- **Alteraciones de la función hepática.** Es indicativa de afectación tumoral si no existe otra causa, aunque el hígado puede estar infiltrado sin que se detecten anomalías.
- **Lactatodeshidrogenasa (LDH) sérica.** Sus niveles están elevados en los linfomas con alto índice de proliferación. Se considera un importante marcador pronóstico. La β_2 microglobulina sérica tiene una valoración similar. La velocidad de sedimentación globular, los reactantes de fase aguda y la cifra de ácido úrico pueden estar aumentados.
- **Disproteïnemia,** reflejo de las alteraciones de la inmunidad humoral. En los linfomas indolentes, es frecuente la existencia de hipogam-

maglobulinemia o, menos habitualmente, una paraproteína monoclonal, en general IgM y de escasa cuantía. También existen trastornos de la inmunidad celular y, por tanto, una mayor tendencia a padecer infecciones.

- **Examen de la médula ósea.** Puede llevar al diagnóstico en algunos pacientes y es una exploración obligada en el estudio de extensión de la enfermedad. La infiltración medular es más común en los LNH foliculares. Se recomienda realizar un aspirado y una biopsia ósea bilateral, puesto que la afectación suele ser parcheada y, habitualmente, paratrabecular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece mediante el estudio anatomopatológico de una biopsia tisular. Siempre que sea posible, ésta debe incluir un ganglio, ya que el tejido extraganglionar aislado ofrece dificultades para una identificación adecuada. La punción con aspiración con aguja fina (PAAF) no está indicada para hacer el diagnóstico. Idealmente, el ganglio debe ser congelado para poder realizar de manera más eficiente las técnicas de inmunofenotipo, citogenética y biología molecular, que contribuyen de forma significativa al diagnóstico correcto. Se tiene que recurrir a estas técnicas hasta en un tercio de los casos. El diagnóstico diferencial ha de establecerse con el linfoma de Hodgkin (tabla VII) y con otras causas de adenomegalias (tabla III, capítulo 17). Otras enfermedades raras de las que deben diferenciarse los LNH son la hiperplasia angiofolicular linfoide (enfermedad de Castleman), el síndrome de Kikuchi y la histiocitosis

Tabla VII. Diagnóstico diferencial de los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin

	Hodgkin	No Hodgkin
Presentación	Frecuentemente localizada	Habitualmente extendida
Afectación mediastínica	Frecuente	Infrecuente*
Adenopatías mesentéricas	Raras	Frecuentes
Adenopatías epitrocleares	Raras	Frecuentes**
Afectación extraganglionar	Infrecuente	Frecuente
Afectación de la médula ósea	Infrecuente	Frecuente

*Excepto en la leucemia/linfoma linfoblástico T.
 **Especialmente en el linfoma linfocítico pequeño.

sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman).

La enfermedad de Castleman habitualmente se manifiesta como una única masa que se cura con la exéresis o con el tratamiento radioterápico. La variante plasmocelular de esta enfermedad es más sistémica, y cursa con fenómenos autoinmunes y nefritis. El síndrome de Kikuchi es una linfadenitis necrotizante histiocítica que suele diagnosticarse en adenopatías cervicales de adultos jóvenes de raza asiática y remitir espontáneamente en el plazo de 1-4 meses. La enfermedad de Rosai-Dorfman es una histiocitosis reactiva que afecta a adultos jóvenes; cursa con mazacotes adenopáticos laterocervicales y supraclaviculares de evolución prolongada, y sólo requiere tratamiento en las raras ocasiones en las que es progresiva.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN. PRONÓSTICO

Una vez realizado el diagnóstico, se procederá al estudio de la extensión de la enfermedad según la clasificac-

ción de Ann Arbor (tabla IV, capítulo 17). Sin embargo, hay que considerar que esta clasificación fue diseñada para el linfoma de Hodgkin, que suele presentarse con mayor frecuencia en estadios localizados y cuya diseminación es más predecible, al realizarse por contigüidad. En los LNH no tiene tanta trascendencia, ya que su diseminación es errática y muchos subtipos se encuentran en estadios avanzados en el momento del diagnóstico.

En la tabla VIII se resumen las pruebas básicas necesarias para el estudio de extensión en los LNH. En general, ya no se utilizan exploraciones invasivas, dada la disponibilidad de técnicas radiológicas muy precisas para detectar afectación tumoral (fig. 6). Exploraciones como la mediastinotomía o la laparotomía sólo se realizan si no existen otras adenopatías accesibles para poder realizar el diagnóstico histológico o en casos muy específicos, como puede ser la existencia de perforación o hemorragia grave. Actualmente se han incorporado técnicas de imagen metabólicas, como la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodeoxigluc-



Fig. 6. Imagen de una tomografía computarizada abdominal en donde se aprecia una masa ganglionar retroperitoneal englobando a la aorta abdominal.

sa, que permiten discriminar mejor la persistencia o desaparición de tejido tumoral viable en masas radiológica-

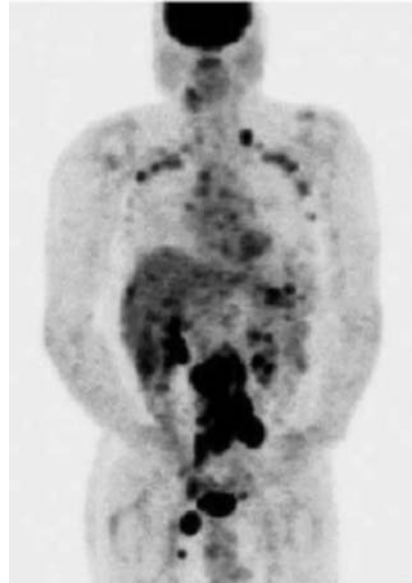
mente persistentes en la tomografía computarizada (TC) (fig. 7), o incluso en nódulos de tamaño normal. Su valor predictivo negativo es muy alto, así como específico de ausencia de tumor activo, mientras que el valor predictivo de su positividad es inferior por su gran sensibilidad. La integración de las técnicas de TC y PET se está utilizando con una frecuencia creciente y es posible que se generalice en el futuro próximo. Otras pruebas adicionales se realizan según la clínica existente o el tipo de linfoma, como estudios endoscópicos, isotópicos para la afectación ósea o de resonancia magnética. El estudio del líquido cefalorraquídeo es necesario en el caso de sospecha de afectación del sistema nervioso central, y es obligado en los pacientes con linfoma/leucemia linfoblástico y de Burkitt, así como en

Tabla VIII. Estudios para evaluar la extensión de los linfomas no Hodgkin

- Historia clínica (síntomas B, cuidadosa exploración de todas las regiones linfoides)
- Hemograma, bioquímica hepática y renal, ácido úrico
- Lactatodeshidrogenasa (LDH), β_2 microglobulina
- Proteinograma
- Biopsia de médula ósea
- Examen citológico de cualquier derrame
- Serologías de los virus de la hepatitis B y C, y del virus de la inmunodeficiencia humana
- Tomografía computarizada (TC) cérvico-tóraco-abdomino-pélvica
- Tomografía por emisión de positrones (PET) o gammagrafía con galio (útiles sobre todo en linfomas agresivos). PET/TC integrada
- Electrocardiograma
- Valoración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo si el paciente tiene >60 años o historia cardiológica
- Otros*

*Si hay clínica neurológica: TC y/o resonancia magnética y punción lumbar. Además, esta última hay que realizarla en los linfomas no Hodgkin agresivos con infiltración medular, de los senos paranasales o testicular, o con elevación de la LDH. Si hay infiltración del anillo de Waldeyer: realizar estudio gastrointestinal.

Fig. 7. Imagen de un estudio mediante tomografía por emisión de positrones (PET). Se aprecian captaciones ganglionares supraventriculares bilaterales, axilares izquierdas, mediastínicas y abdominales, en el hilio hepático y en el esplénico, y una gran masa paraaórtica.



aquéllos con linfomas agresivos con infiltración medular, afectación de senos y testicular, y en todos los casos de linfomas asociados a inmunodeficiencias, pues en éstos es más frecuente la afectación meníngea aun en ausencia de clínica neurológica.

El pronóstico de los LNH depende, en primer lugar, de la realización de un correcto diagnóstico histológico. Después, los factores pronósticos más relevantes dependen de la cantidad de tumor, de su extensión y de la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento adecuado según el tipo de linfoma. En general, el pronóstico es peor cuanto mayor es el volumen tumoral, ya sea por extensión (estadios III y IV), por la existencia de masas voluminosas (>10 cm) o por marcadores indirectos de actividad y proliferación (LDH, β_2 microglobulina o síntomas B). La edad avanzada es un factor muy adverso, reflejo de la comorbilidad que suele existir en estos pacientes y de la peor tolerancia al tra-

tamiento. Otros factores pronósticos adversos son el inmunofenotipo T, un índice mitótico alto o determinadas alteraciones moleculares (por ejemplo, expresión de *BCL-2* en el linfoma de células grandes). El *International Prognostic Index* (IPI), que considera algunas de estas variables, discrimina claramente cuatro subgrupos de riesgo con diferente supervivencia, y es el que se aplica actualmente para los linfomas agresivos (tabla IX).

También es útil para los linfomas indolentes pero menos discriminativo, dado que en la entidad más frecuente, el linfoma folicular, prácticamente el 80% de los pacientes son diagnosticados estadios avanzados III-IV de Ann Arbor. Para ellos se ha generado el *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI), más discriminativo para predecir supervivencia (tabla X).

El pronóstico de los LNH se ha modificado sustancialmente gracias a los avances realizados en el tratamien-

Tabla IX. *International Prognostic Index (IPI)* para los linfomas agresivos

Grupo de riesgo	N.º de factores adversos	Remisión completa (%)	Supervivencia (%) a 5 años
Bajo	0-1	87	72
Intermedio/bajo	2	67	50
Intermedio/alto	3	55	43
Alto	4-5	44	26

Los cinco factores adversos son: edad >60 años, estadio Ann Arbor III o IV, dos o más territorios extraganglionares afectados, estado general según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 y lactatodeshidrogenasa elevada.

Tabla X. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)*

Grupo de riesgo	N.º de factores adversos	Supervivencia (%) a 5 años	Supervivencia (%) a 10 años
Bajo	0-1	91	71
Intermedio	2	78	56
Alto	≥ 3	52	35

Los cinco factores adversos son: edad >60 años, estadio Ann Arbor III o IV, cuatro o más territorios ganglionares afectados, lactatodeshidrogenasa elevada y hemoglobina <12 g/dl.

to, con la introducción de nuevos fármacos y agentes biológicos. Estos avances han sido especialmente significativos para los linfomas agresivos B. Actualmente existe la paradoja de que los linfomas clínicamente indolentes rara vez se curan, mientras que en los agresivos, cuya evolución natural es fatal en meses, el tratamiento es curativo en un alto porcentaje de casos (véase más adelante).

Para el linfoma/leucemia linfoblástico y el de Burkitt, más prevalentes en el ámbito pediátrico, se han utilizado

tradicionalmente otros sistemas de clasificación (tabla XI).

ENTIDADES ESPECÍFICAS DE LINFOMAS NO HODGKIN

Linfomas agresivos de células precursoras

Linfoma-leucemia linfoblástico

Afecta preferentemente a varones jóvenes y es el linfoma más frecuente

Tabla XI. Clasificación para los linfomas no Hodgkin pediátricos (clasificación de Murphy)*

Estadio I	Tumor único extraganglionar o una sola región anatómica ganglionar excluyendo el mediastino o el abdomen
Estadio II	Tumor extraganglionar único y afectación ganglionar regional Dos o más áreas ganglionares del mismo lado del diafragma Dos tumores extraganglionares en un lado del diafragma ± ganglio regional Tumor gastrointestinal primario (ileocecal) ± ganglios mesentéricos
Estadio IIR:	Enfermedad abdominal completamente resecable
Estadio III	Dos tumores extranodales en ambos lados del diafragma ≥2 áreas ganglionares en ambos lados del diafragma Tumores intratorácicos (mediastino, timo, pleura) Enfermedad intraabdominal extensa Tumores paraespinales o epidurales
Estadio III A	Enfermedad localizada pero no resecable
Estadio III B	Enfermedad abdominal multiorgánica
Estadio IV	Cualquiera de los anteriores con afectación inicial de la médula ósea (<25%) o del sistema nervioso central
*El pronóstico depende del estadio y de la lactatodeshidrogenasa y β_2 microglobulina.	

en los niños (>50% de los LNH pediátricos). En el 85% de los casos, las células malignas son de inmunofenotipo T (de origen pretímico o tímico, TdT positivos), y en el 15%, de inmunofenotipo B (tablas III y IV). Las características morfológicas e inmunológicas son indistinguibles de la leucemia aguda linfoblástica T o B, considerándose leucemia cuando el porcentaje de blastos detectados en la médula es superior al 25%.

Los pacientes con linfoma linfoblástico T típicamente suelen debutar con masa mediastínica voluminosa y

de rápido crecimiento, que pueden producir compresión de la vía aérea y/o de la vena cava superior, y derrame pleural o pericárdico, sin adenopatías periféricas (fig. 8). En un alto porcentaje de casos existe infiltración medular y del sistema nervioso central y, con menos frecuencia, de los testículos. El linfoma linfoblástico B es mucho menos frecuente y suele debutar de forma predominantemente leucémica.

El tratamiento de ambas entidades es el mismo que se utiliza en las leucemias agudas linfoblásticas.



Fig. 8. Radiografía de tórax de un paciente con linfoma linfoblástico. Se aprecia un gran ensanchamiento mediastínico (masa voluminosa en el hemotórax izquierdo), con derrame pleural izquierdo.

Linfomas indolentes de células maduras B

Linfoma folicular

Es el segundo linfoma más frecuente, representando el 20-30% de todos los LNH de inmunofenotipo B, y es el prototipo de los linfomas indolentes. En la mayoría de los casos, la enfermedad debuta con la aparición de adenopatías indoloras laterocervicales, axilares o inguinales en un paciente por lo demás asintomático. Crecen lentamente y su tamaño fluctúa, y puede remitir de forma espontánea hasta en el 15% de los casos.

No es raro que el paciente acuda al médico tras varios años de evolución, y habitualmente se detectan adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia e infiltración de la médula ósea hasta en el 70% de los casos. La existencia de

otras afectaciones extraganglionares en el momento del diagnóstico es menos frecuente que en los linfomas agresivos, aunque en la nueva clasificación de la OMS se ha reconocido una variante del linfoma con histología folicular, con afectación exclusivamente intestinal, sobre todo duodenal, de excelente pronóstico.

Durante su evolución, los pacientes con enfermedad diseminada presentan un linfoma que responde al tratamiento pero reiteradamente recurrente, en general manteniendo las mismas características del diagnóstico. Pero, en ocasiones, las adenopatías pueden crecer de forma brusca e incontrolada, y pueden aparecer síntomas generales, lo que con frecuencia indica la existencia de transformación a una histología más invasiva, que determina un pronóstico fatal a corto plazo.

Este linfoma típicamente exhibe un patrón nodular que traduce su origen

en células del folículo germinal (figs. 1 y 2). Los linfocitos son CD19, CD20 y CD10 positivos y negativos para el CD5 (tabla III), en contraste con el linfoma linfocítico de célula pequeña. Es típica la t(14;18), con reordenamiento del gen *BCL-2/IgH*, que conlleva la sobreexpresión de la proteína BCL-2, que tiene un efecto antiapoptótico, la cual induciría la perduración de la célula neoplásica, incrementando la posibilidad de que se produzcan nuevos episodios oncogénicos y el desarrollo ulterior del linfoma. La t(14;18) está estrechamente asociada al linfoma folicular, detectándose en el 70-90% de los casos, pero no es específica, ya que puede encontrarse en el 50% de los sujetos sanos fumadores sin evidencia de linfoma. Este hecho evidencia de nuevo la existencia de otros mecanismos involucrados en el desarrollo y en la progresión del linfoma.

La evolución natural de este linfoma es la típica de una indolente, compatible con una larga supervivencia (8-10 años). Aunque responden muy bien a los tratamientos quimiorradioterápicos, las recaídas son constantes (10-15% anual) y rara vez se alcanza la curación.

Linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfática crónica

Es un linfoma indolente que está considerado como la contrapartida eminentemente tisular de la leucemia linfática crónica. Por tanto, la célula tumoral es un linfocito B maduro pregerminal CD19, CD20, y CD5 positivo, y CD10 negativo (tabla III). Es típico de pacientes de edad avanzada que presentan una enfermedad muy lentamente progresiva, que suele no requerir tratamiento durante un largo periodo de

tiempo desde el diagnóstico. El 5% de estos linfomas se transforman en un linfoma difuso de célula grande altamente invasivo (denominado "síndrome de Richter").

El tratamiento suele ser el que se utiliza en la leucemia linfática crónica (véase capítulo 16).

Linfoma linfoplasmocítico/ linfoplasmocitode

Es un linfoma linfocítico que muestra diferenciación plasmática. En estos casos, los marcadores pan-B se mantienen (CD19, CD20), pero son CD5 negativos y expresan intensamente *SlgH IgG*. A menudo, son secretores de Ig, y cuando son de tipo IgM se denomina "macroglobulinemia de Waldenström". Pueden asociarse a anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, crioglobulinemia y síndrome de hiperviscosidad. El tratamiento es el mismo del linfoma linfocítico/leucemia linfática crónica. Si existe síndrome de hiperviscosidad, es necesario realizar plasmaféresis para conseguir una rápida disminución de la paraproteína.

Linfomas de la zona marginal

Su origen está en la zona marginal del ganglio linfático, inmediatamente por fuera del manto folicular (fig. 1). Los linfomas del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*) pertenecen a este grupo y son los más frecuentes.

El MALT constituye una parte especializada del sistema inmune, cuya principal función es la respuesta inmune primaria a los antígenos que se presentan en el tubo digestivo, en el anillo de Waldeyer, en el tiroides, en el

pulmón, en el ojo, en la mama y en la piel. Es habitual que en su génesis exista una enfermedad inflamatoria o inmune previa. Así, la infección por *Helicobacter pylori* o por *Clamidia* es típica del linfoma MALT gástrico y conjuntival, respectivamente y, la tiroiditis de Hashimoto o el síndrome de Sjögren preceden el desarrollo de los linfomas de localización tiroidea o de las glándulas salivales.

Histológicamente, se caracterizan por lesiones linfoepiteliales (fig. 9), resultado de la invasión del epitelio columnar por linfocitos tumorales, con inmunofenotipo CD19, CD20, CD23 (+/-) y CD43 positivos, con expresión intensa de Ig de superficie clonal (SIg) y negativos para CD5 y CD10. En la tabla II se reseñan las alteraciones genéticas detectadas en esta entidad.

Estos linfomas son indolentes, generalmente extraganglionares y frecuentemente localizados. El pronóstico, no obstante, depende de la extensión de la infiltración. La contrapartida ganglionar de los linfomas MALT la constituye el linfoma marginal ganglionar. En esta entidad no se detectan las traslocaciones descritas en las formas extraganglionares. Los pacientes están asintomáticos

con enfermedad localizada o, más frecuentemente, avanzada.

La otra entidad reconocida dentro de este grupo es el linfoma marginal esplénico, caracterizado por gran esplenomegalia y frecuente infiltración de la médula ósea con leucemización, siendo muy habituales las adenopatías. En ocasiones, se observan linfocitos de aspecto vellosos en la sangre periférica (con prolongaciones citoplasmáticas parecidas a pelos), por lo que el diagnóstico diferencial debe hacerse con la tricoleucemia. El curso clínico es muy indolente.

Linfomas agresivos de células maduras B

Linfomas difusos de células grandes B

Bajo esta denominación se incluye un grupo muy heterogéneo de entidades que constituyen el prototipo de los linfomas agresivos. Representan el 40% de los linfomas de inmunofenotipo B, y su incidencia se está incrementando de forma significativa. Son los linfomas más frecuentemente asocia-

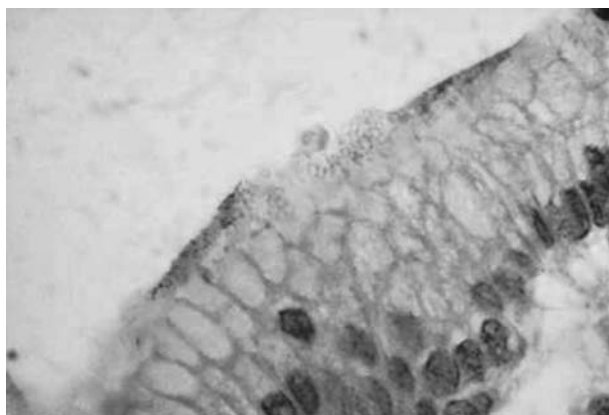


Fig. 9. Imagen histológica de un linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT).

dos a situaciones de inmunodeficiencia. La histología muestra células linfoides de gran tamaño con nucléolos visibles que infiltran el ganglio linfático de forma difusa y borran su arquitectura folicular (fig. 3). La morfología de la célula tumoral es variable, siendo la más frecuente la variante centroblastica, seguida de la inmunoblástica y de la anaplásica (tabla III). Es más frecuente en varones y la mediana de edad en el momento del diagnóstico suele situarse en la sexta o séptima década de la vida. La forma habitual de presentación es la aparición de adenopatías localizadas, dolorosas y de crecimiento rápido, y son frecuentes los síntomas generales (síntomas B). En más de un tercio de los pacientes existe afectación extraganglionar. La localización extraganglionar más frecuente es el tubo digestivo, pero puede afectarse cualquier órgano o tejido, como el anillo de Waldeyer, el hueso, los pulmones, la piel, el tiroides, los testículos, etc. La clínica, por tanto, puede ser muy variable, reflejo de la infiltración tisular y/o de los fenómenos compresivos ocasionados por el tumor. El dolor abdominal, la dificultad al tragar, el síndrome de la vena cava superior o el edema de las extremidades inferiores son algunos ejemplos. La afectación de la médula ósea es menos frecuente que en los linfomas indolentes y, cuando existe, se asocia a una incidencia mayor de infiltración del sistema nervioso central.

Para realizar un pronóstico, se utiliza de forma rutinaria el IPI ya mencionado. Actualmente, se está precisando más el pronóstico mediante el estudio con técnicas moleculares (o "firma molecular"), no introducidas aún en la práctica rutinaria, y que han revelado la heterogeneidad que puede existir dentro de esta entidad. Así, a igualdad morfológica, el linfoma puede estar

compuesto de células con características genéticas de célula del centro germinal y tener un pronóstico significativamente más favorable que si lo constituyen predominantemente células con características genéticas de linfocito activado. Asimismo, aquellos casos con reordenamiento del gen *BCL-6* tienen un pronóstico más favorable, mientras que la expresión de *BCL-2*, *c-MYC* o *p53* se asocia a un pronóstico adverso.

Tal como se comentaba anteriormente, dentro de esta enfermedad se reconocen algunas subentidades que poseen peculiaridades clínicas muy definidas, como el linfoma mediastínico, el de cavidades, el intravascular, la granulomatosis linfomatoide, etc., cuya descripción se escapa a los objetivos de este capítulo.

El linfoma difuso de célula grande B es la entidad que se observa cuando existe transformación de los linfomas indolentes. La distinción entre un linfoma *de novo* frente al secundario a una transformación es fundamental, puesto que implica un importante cambio de pronóstico. Los linfomas transformados presentan una refractariedad significativamente mayor a la quimioterapia.

Linfoma de células del manto

Su origen se sitúa en las células de la zona del manto, de tamaño intermedio, que rodean al folículo linfoide secundario (figs. 1 y 10). Representa el 5% de todos los LNH. La célula neoplásica es un linfocito B maduro CD19, CD20 y CD5 positivo, y CD10 negativo y, a diferencia del linfoma linfocítico de célula pequeña, el linfoma de manto es CD23 negativo (tabla III). Existe una variante clínicamente más invasiva, que presenta linfocitos de aspecto blástico. La alteración genética asociada es la *t(11;14)(q13;q32)*, hecho que conlleva



Fig. 10. Imagen histológica de un linfoma de células del manto. Obsérvese la expansión tumoral en la zona del manto folicular.

la disregulación del gen de la ciclina D1 (*BCL-1*) cuando se yuxtapone al de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (*IgH*). La ciclina D1 forma parte normalmente de las proteínas reguladoras del ciclo celular, activando la transición de la fase G1 a la S.

Clínicamente, es un linfoma de claro predominio en varones de edad avanzada y se caracteriza por la frecuente afectación medular (80%), con leucemización, y del tubo digestivo en forma de poliposis colónica o del anillo de Waldeyer. Su identificación es muy importante, pues, aunque su hábito morfológico y el comportamiento clínico en el momento del diagnóstico son similares a los observados en los linfomas indolentes, la supervivencia es significativamente inferior (3-5 años; <1 año en las variantes blásticas). Sólo un pequeñísimo porcentaje de pacientes debutan en estadios localizados o con

una enfermedad de carácter más indolente.

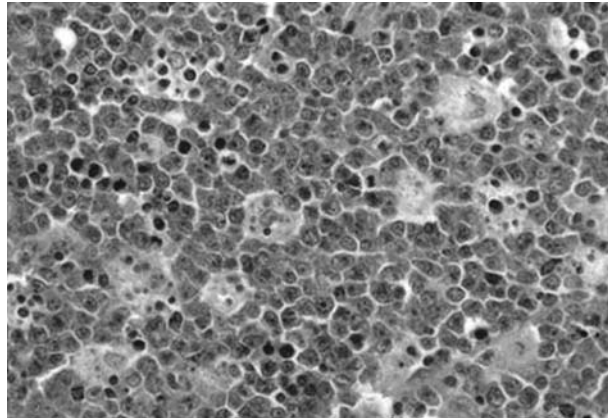
Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt es la contrapartida linfomatosa de la leucemia aguda linfoblástica o LAL-3 según la previa clasificación FAB (véase capítulo 11). Es un linfoma de origen en células del centro germinal con inmunofenotipo CD19, CD20 y CD10 positivo, con abundante SIg IgM. Histológicamente presentan un patrón difuso, con células de citoplasma vacuolado, intensamente basófilo, entre las que pueden verse macrófagos dispersos y gotas de grasa, que se tiñen con rojo Sudán, dando la imagen característica en "cielo estrellado" (fig. 11). Tras el linfoma de célula grande B, es el linfoma que con más frecuencia se diagnostica en pacientes con sida.

Se distinguen tres variantes de este linfoma, con características clínicas y biológicas diferentes: la forma endémica o africana (típicamente en zonas de malaria endémica), la forma esporádica, de distribución mundial, y la asociada a inmunodeficiencia, fundamentalmente al VIH. El linfoma de Burkitt endémico afecta sobre todo a niños varones (proporción 3:1) entre los 5 y 10 años de edad en forma de gran masa tumoral que afecta preferentemente a los huesos de la mandíbula y a los tejidos adya-

centes (fig. 12), aunque también puede debutar como un tumor abdominal. Su asociación con la infección por el VEB se ha demostrado en el 97% de los casos. La forma esporádica incide preferentemente en varones de 20 años; la gran mayoría tienen afectación abdominal, con infiltración ileocecal mayoritariamente pero también de ovarios, riñones o mamas. En las formas esporádicas y en aquéllas asociadas a inmunodeficiencia, el VEB sólo se documenta en el 25% al 40% de los casos.

➤ Fig. 11. Imagen histológica del linfoma de Burkitt en la que se pueden ver la forma en “cielo estrellado” y las frecuentes mitosis.



➤ Fig. 12. Afectación mandibular en un linfoma de Burkitt endémico.



El linfoma de Burkitt presenta anomalías citogenéticas características que implican al cromosoma 8; en el 75% de los casos, la t(8;14), y en el 25% restante, la t(2;8) o la t(8;22). Estas traslocaciones yuxtaponen el oncogén *c-MYC* (en el cromosoma 8) a los genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras (κ y λ) de las Ig, situados en los cromosomas 14, 2 y 22, respectivamente (tabla II).

El linfoma de Burkitt es el tumor de crecimiento más rápido que se conoce (tiempo de duplicación 24 h). Es extremadamente sensible a la quimioterapia, y actualmente la curación es posible en el 60% de los casos.

Linfomas de células T maduras y 'natural killer'

Los linfomas de inmunofenotipo T maduros son mucho menos infrecuentes que los de inmunofenotipo B en nuestro medio, representando el 15% de los LNH. Salvo la micosis fungoides/síndrome de Sézary, el linfoma anaplásico cutáneo o ganglionar con cinasa de linfoma anaplásico (ALK) positiva y la variante indolente del linfoma/leucemia T del adulto, son entidades clínicamente agresivas y de claro peor pronóstico que los linfomas agresivos B, por presentar una mayor refractariedad a los tratamientos quimioterápicos.

Su identificación es problemática, pues exhiben una gran heterogeneidad morfológica, inmunofenotípica y clínica, y no se han identificado alteraciones genéticas específicas que permitan realizar un correcto diagnóstico diferencial ante dudas diagnósticas. Actualmente, se subclasifican en función del lugar de afectación predominante en el momento del diagnóstico. Se distinguen los siguientes grupos:

cutáneos, ganglionares, extraganglionares y leucémicos. Dentro de estos tipos, a continuación se exponen las entidades más frecuentes.

Linfomas cutáneos

Se reconocen dos entidades: la micosis fungoides y el síndrome de Sézary. Ambas son proliferaciones de linfocitos T maduros, con fenotipo cooperador (CD4) y con especial tropismo por la piel.

Estos linfomas son infrecuentes e inciden sobre todo en varones de más de 50 años. Se diagnostican tras realizar una biopsia de piel, aunque no es raro que ésta resulte inespecífica, por lo que suelen ser precisas rebiopsias y la utilización de técnicas inmunológicas y de biología molecular para realizar el diagnóstico.

La micosis fungoides se manifiesta inicialmente por una erupción eritematosa descamativa que a veces se confunde con eccema o psoriasis. A medida que la enfermedad progresa, se presenta prurito y en la piel se desarrollan unas placas induradas típicas (fig. 13). Esta fase puede durar años e incluso décadas. La biopsia muestra un infiltrado celular polimorfo, y destaca la presencia de nidos de linfocitos atípicos con el núcleo surcado por múltiples pliegues, que le confieren un aspecto cerebriforme muy característico. La infiltración afecta a la dermis superior y a áreas de la epidermis, donde se forman pequeños agregados denominados "abscesos de Pautrier". Durante la evolución, aparecen grandes nódulos y tumores en la piel, y se produce la infiltración de otros órganos (fig. 14).

La micosis fungoides es considerada un linfoma indolente. La mediana de supervivencia en la población global afectada es de 10 años, pero, como

Fig. 13. Afectación en placas de una micosis fungoides.



Fig. 14. Micosis fungoides en fase tumoral.



en los linfomas ganglionares, varía según el estadio, que en estos tumores tiene connotaciones específicas, que se exponen a continuación:

- *Estadio T1 (placas aisladas)*: más de 9 años de supervivencia.
- *Estadio T2 (placas generalizadas)*: más de 7 años de supervivencia.
- *Estadio T3 (tumores cutáneos)*: aproximadamente 4 años de supervivencia.
- *Estadio T4 (eritrodermia generalizada y leucemización)*: menos de 3 años de supervivencia.

En el síndrome de Sézary existe eritrodermia generalizada, que ocasionalmente es exfoliativa e intensamente pruriginosa, linfadenopatía generalizada, y presencia de los linfocitos T neoplásicos de morfología cerebriforme, en la piel, en ganglios y en la sangre periférica (figs. 15 y 16). Las características histológicas en este síndrome son muy similares a las observadas en la micosis fungoides. La diseminación extracutánea en el síndrome de Sézary es más precoz, hecho que le confiere peor pronóstico. Actualmente, se considera un linfoma agresivo con una

supervivencia global a los 5 años del 10-20%.

Linfoma anaplásico cutáneo

Es una entidad que hay que distinguir del linfoma sistémico anaplásico ganglionar con afectación cutánea. Las células tumorales exhiben marcadores T de forma irregular, aunque suelen ser positivos. Esta entidad es un linfoma primitivamente cutáneo de curso muy

indolente, a menudo con debut localizado en forma de tumoración y, más raramente, papular. Existen remisiones espontáneas en el 25% de los casos. A diferencia de la entidad ganglionar, raramente son positivos para el antígeno de membrana epitelial (EMA), y son ALK negativos. Su pronóstico es excelente, por lo que la quimioterapia sistémica es innecesaria.

Existen otras entidades cutáneas CD30 positivas que se han ubicado

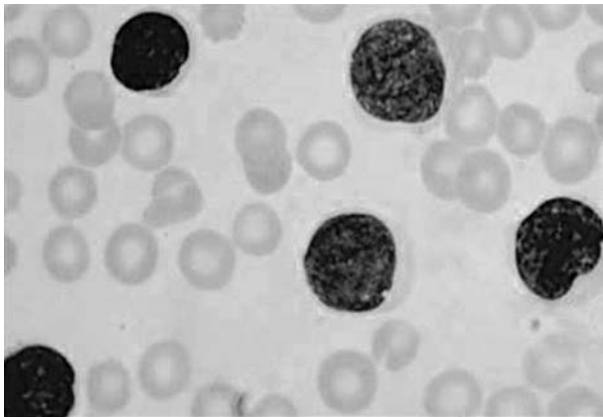


Fig. 15. Imagen de células de Sézary con microscopio óptico. Obsérvese su aspecto cerebriforme.



Fig. 16. Imagen de células de Sézary con microscopio electrónico. Se aprecian las circunvoluciones nucleares.

dentro del mismo grupo, pero que tienen un carácter neoplásico incierto por su evolución a la regresión espontánea, tales como la papulosis linfomatoidea y otras variantes *border-line* que es necesario conocer. En conjunto, representan casi un tercio de los linfomas T primariamente cutáneos.

Linfomas de células T maduras no cutáneos

Su origen está en linfocitos T postímicos, y según el lugar de afectación y sus características se distinguen tres tipos: 1) entidades de predominio ganglionar: linfoma T periférico no especificado, linfoma anaplásico y linfoma angioinmunoblástico; 2) entidades extraganglionares: linfoma T/NK de tipo nasal, enteropatía asociada al linfoma T, linfoma T paniculítico y linfoma hepatoesplénico gamma, y 3) entidades leucémicas: leucemia prolinfocítica T, leucemia/linfoma de linfocitos T granulares, leucemia de células NK y leucemia/linfoma de células T del adulto. Todas estas variantes, salvo el linfoma ganglionar anaplásico ALK positivo, se caracterizan por su especial mal pronóstico, debido a una pobre respuesta al tratamiento con los regímenes convencionales de quimioterapia.

Comentaremos de forma más pormenorizada las entidades de predominio ganglionar y el linfoma T/NK de tipo nasal por ser las más frecuentes.

Linfoma T periférico no especificado de otra forma

Se trata de una categoría heterogénea de linfomas T maduros que no pueden clasificarse en ninguna de las otras entidades descritas. Es la enfer-

medad T madura más frecuente y se observa sobre todo en la población adulta, siendo una rareza en la infancia. Proceden de linfocitos T maduros activados, mayoritariamente CD4 positivos. Morfológicamente, están constituidos por células de mediano o gran tamaño con núcleo pleomórfico e hipercromático, y en las que son frecuentes las mitosis. En ocasiones se visualizan células tipo Reed-Sternberg, lo que lleva a plantear el diagnóstico diferencial con el linfoma de Hodgkin. La detección del reordenamiento del receptor de la célula T (TCR), presente en la mayoría de los casos, puede ayudar al diagnóstico diferencial. Se han descrito disversas alteraciones genéticas, ganancias y deleciones de distintos cromosomas pero ninguna específicamente asociada a esta entidad.

La mayoría de los pacientes tienen afectación ganglionar múltiple, pero también pueden debutar con afectación extraganglionar, sobre todo del tracto gastrointestinal y de la piel. Son frecuentes los síntomas B y los síndromes paraneoplásicos.

Linfoma anaplásico

La histología revela células grandes y pleomórficas que pueden confundirse con metástasis de carcinomas. Las células T exhiben un fenotipo aberrante CD20+, CD25+ y CD43+, siendo el CD30+ (también denominado "Ki-1") el marcador que lo caracteriza. Esta entidad tiene dos picos de incidencia en los 30 y en los 70 años; cursa con síntomas B, adenopatías diseminadas y afectación extraganglionar, generalmente en la piel, aunque puede afectar al hueso, al tubo digestivo y a los pulmones. La t(2;5), a partir de la cual se genera una proteína de fusión ALK con la nucleofosmina (NPM), es típica

de este linfoma (tabla II). Es importante realizar un diagnóstico correcto de esta entidad, pues a diferencia de los otros linfomas T ganglionares tiene un buen pronóstico con la quimioterapia. Existe otra entidad que es ALK negativa y que tiene peor pronóstico, similar al observado en las otras entidades ganglionares T.

Linfoma angioinmunoblástico

Esta entidad era conocida antiguamente por el nombre de "linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia". Históricamente se cuestionaba si se trataba realmente de un linfoma, debido a que ocasionalmente podía tener un curso indolente con aceptable respuesta a la administración de esteroides y, excepcionalmente, remisiones espontáneas. La histopatología ganglionar es muy característica, con presencia de inmunoblastos, eosinófilos y células plasmáticas; y con gran proliferación de vénulas endoteliales ramificadas y rodeadas por células dendríticas, con depósito de material amorfo acidófilo intersticial. Las células neoplásicas son CD4 y CD8 positivas, con predominio de las primeras. Los inmunoblastos son habitualmente VEB positivos, pudiendo recordar a la célula de Reed-Sternberg, motivo por el cual puede confundirse su diagnóstico con el del linfoma de Hodgkin. Clínicamente, se caracteriza por la aparición de fiebre, sudoración profusa, pérdida de peso, exantema cutáneo que puede ser muy pruriginoso, adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. Es muy frecuente su asociación con fenómenos autoinmunes, como hiper-gammaglobulinemia policlonal, anemia con prueba de Coombs positiva, trombopenia autoinmune y presencia de anticuerpos antimúsculo liso acompañados de eosinofilia.

Linfoma 'natural killer' de tipo nasal

El también denominado anteriormente "linfoma angiocéntrico" se caracteriza por invadir las paredes vasculares, lo que origina necrosis isquémica del tejido afectado. La histología es polimorfa, con células de pequeño y gran tamaño, con gránulos azurófilos citoplasmáticos, acompañados por un infiltrado inflamatorio de linfocitos plasmáticos, eosinófilos e histiocitos. Las células tienen fenotipo NK (CD2 y CD56) y no se detecta reordenamiento del TCR. El VEB se observa en la mayoría de las células tumorales y es tan marcado que se le atribuye un papel patogénico.

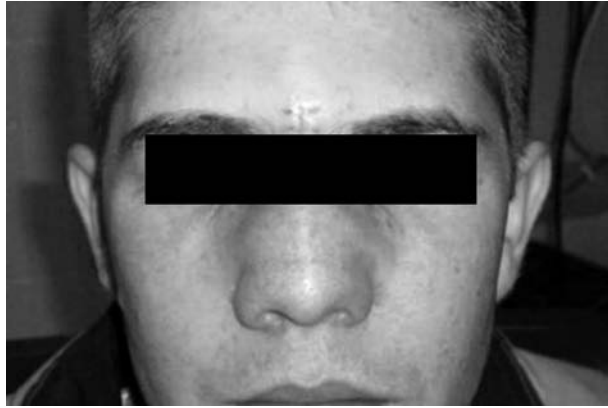
Se denomina "de tipo nasal" por ser habitual la afectación de la nasofaringe como manifestación más evidente (el antiguo granuloma letal de la línea media) (fig. 17), pero también se observa afectación de otras áreas extraganglionares, como la órbita, el paladar, la orofaringe, la piel y los testículos. La afectación adenopática es muy rara, y los síntomas constitucionales y el deterioro del estado general son la norma.

Es importante el diagnóstico diferencial con la granulomatosis linfomatoide, entidad linfoproliferativa B típica de pacientes con inmunodeficiencia en la que existe infiltración angiocéntrica con necrosis y en la que los linfocitos T, muy numerosos, son de carácter reactivo.

Entidades linfoproliferativas asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana

Los LNH asociados al VIH son un grupo heterogéneo de entidades cuya

Fig. 17. Inflamación nasal en un linfoma *natural killer (NK)*/ T de tipo nasal.



incidencia está estimada en un 1,6-6% anual. La incidencia aumenta a medida que lo hace la inmunosupresión, siendo más habitual su diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad, aunque también pueden representar la forma de inicio de la misma. En su patogenia están implicados el estado de inmunosupresión y virus con capacidad de transformación linfoide, como el VEB y el virus humano herpes tipo 8. Las entidades más frecuentes son el linfoma de Burkitt y el difuso de células grandes B,

y con mucha más frecuencia que en la población general se diagnostican algunas entidades como el linfoma cerebral primario (fig. 18), el de cavidades o el plasmablástico. Las características clínicas son similares a las de la población con VIH negativo, y son más frecuentes los estadios avanzados con afectaciones extraganglionares, sobre todo del tubo digestivo, y los síntomas B. Los factores pronósticos más importantes son el IPI, el recuento de CD4 (<100/ μ l) y la carga viral. Desde la introducción del trata-

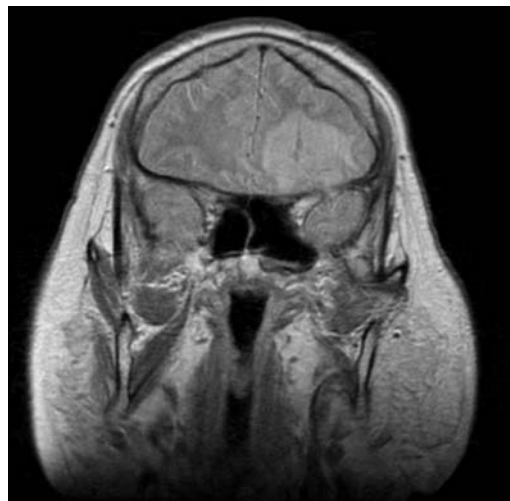


Fig. 18. Corte de resonancia magnética en la que se aprecia afectación parenquimatosa en un linfoma no Hodgkin cerebral.

miento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la incidencia de estos linfomas ha disminuido significativamente, y actualmente se pueden ofertar los mismos tratamientos que se emplean en la población inmunocompetente, con lo que se obtienen resultados similares en igualdad de factores pronósticos. Es imprescindible un manejo esmerado de las posibles infecciones oportunistas, especialmente incidentes en esta población (*Pneumocystis*, citomegalovirus, *Toxoplasma*, criptococo, etc.).

Otras entidades actualmente reconocidas, como el linfoma histiocítico, serán consideradas en el capítulo 21, correspondiente al sistema mononuclear fagocítico.

TRATAMIENTO

Para la elección del tratamiento en los LNH se deben considerar la histología, la extensión y otros factores pronósticos, el estado general y la edad del paciente. En la tabla XII se resumen de forma esquemática las opciones terapéuticas que se contemplan en los linfomas indolentes y agresivos.

En general, se utiliza la poliquimioterapia con distintas combinaciones de agentes citostáticos, aunque el desarrollo futuro pasa por la progresiva incorporación de agentes dirigidos a dianas terapéuticas que, al ser más específicos, incrementarán su efi-

Tabla XII. Opciones terapéuticas en los linfomas no Hodgkin

Linfomas indolentes	Linfomas agresivos
Vigilancia expectante Radioterapia (enfermedad localizada) Quimioterapia: CVP, CHOP Análogos de las purinas (fludarabina, 2-CDA) Inmunoterapia: IFN, anti-CD20 (rituximab) Quimioinmunoterapia: R-CVP, R-CHOP, R-bendamustina (para los B) Radioinmunoterapia (anti-CD20 conjugado con I ¹³¹ o Ytrio ⁹⁰) Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	Quimioterapia (CHOP) Quimioinmunoterapia: R-CHOP (para los B) Quimioterapia intensiva (Hyper CVAD/metotrexato; citarabina; p. ej., para Burkitt, linfoblástico, manto) Tratamiento de rescate en recidivas (ESHAP, DHAP, IFE, etc.) y consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos Experimental: trasplante alogénico, fármacos anti-VEFG
CHOP: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona; CVP: ciclofosfamida, vincristina y prednisona; DHAP: dexametasona, citarabina y cisplatino; ESHAP: etopósido, cisplatino, citarabina y metilprednisolona; Hyper-CVAD: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona; IFE: ifosfamida y etopósido; IFN: interferón; R-CHOP: CHOP y rituximab; R-CVP: CVP y rituximab; VEFG: factor de crecimiento del endotelio vascular.	

cacia disminuyendo la toxicidad (tabla XIII; véase capítulo 23).

Dada la diseminación errática de estos linfomas, el tratamiento local con radioterapia únicamente está indicado en los linfomas indolentes muy localizados, en dosis de 35-45 Gy; aunque también se contempla la radioterapia como terapia adyuvante, y tras la quimioterapia en los pacientes con masas voluminosas (>10 cm) en el momento del diagnóstico o con sospecha de enfermedad residual.

Linfomas indolentes

En este apartado, resumiremos el tratamiento del prototipo del linfoma indolente, el linfoma folicular.

Como hemos comentado anteriormente, la radioterapia es el tratamiento indicado en los estadios localizados con poca masa tumoral (I-II y ganglios <5 cm), con el que se logra un 45- 50% de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años. Es importante detectar estos pacientes, pues son minoritarios (15%).

En los pacientes con estadios avanzados, el tratamiento indicado es sistémico, pero dado que no existe un tratamiento curativo, que la evolución es variable en cada caso y que puede existir regresión espontánea hasta en el 25% de los casos, se recomienda un periodo de observación tras el diagnóstico. El tratamiento está indicado en los pacientes sintomáticos, con masa tumoral voluminosa o signos de progresión de la enfermedad. Aunque existen varias opciones disponibles (tablas XII y XIII), los esquemas más empleados combinan el rituximab con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP), ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP) o bendamustina, dependiendo de las características individuales de los pacientes y de sus preferen-

cias. Con todos ellos se obtiene una alta tasa de remisión completa, pero el linfoma reaparece en el plazo de 2 a 4 años (cuanto mayor es la intensidad de la quimioterapia, mayor es la duración de la remisión). Tras una segunda línea de tratamiento, el linfoma suele responder nuevamente, pero la duración de la remisión es cada vez más corta, por lo que cada vez se utiliza con más frecuencia una terapia de mantenimiento tras alcanzar la primera remisión. En este sentido, se ha demostrado un aumento de la supervivencia al emplear un mantenimiento a base de interferón (IFN) o de rituximab, habiéndose extendido el uso de este último por su mejor tolerancia.

Otro agente recientemente aprobado como tratamiento de consolidación de la respuesta obtenida con la quimioterapia es la radioinmunoterapia. En este caso, se ha anexionado al anticuerpo monoclonal un isótopo radiactivo (Yodo¹³¹ o Ytrio⁹⁰), de forma que éste actúe sobre y alrededor de las células diana sobre las que previamente se ha fijado el monoclonal.

El tratamiento de los linfomas de la zona marginal, habitualmente muy localizados, difiere de lo comentado anteriormente. En el linfoma gástrico, los casos localizados en la mucosa son tratados y suelen remitir tras la erradicación con tratamiento antibiótico del *Helicobacter*. Los casos con mayor penetración de la pared gástrica son tratados bien con radioterapia local o con anti-CD20, si hay contraindicación a la radioterapia. En el caso del linfoma esplénico, la esplenectomía logra prolongados tiempos de remisión, aunque también se han observado buenas respuestas al anti-CD20.

El principal representante de los linfomas indolentes T es la micosis fungoide, cuyo tratamiento hasta que se

Tabla XIII. Algunos esquemas de poliquimioterapia para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin

	Dosis /m ²	Días	Frecuencia
CVP* Ciclofosfamida Vincristina Prednisona	400 mg i.v. 1,4 mg (máx. 2) i.v. 100 mg p.o.	1.º al 5.º 1.º 1.º al 5.º	Cada 3 semanas
CHOP Ciclofosfamida Adriamicina Vincristina Prednisona	750 mg i.v. 50 mg i.v. 1,4 mg i.v. (máximo 3 mg) 100 mg p.o. (dosis total)	1.º 1.º 1.º 1.º al 5.º	Cada 2 o 3 semanas
R-CHOP Rituximab + CHOP	375 mg i.v.	1.º	Cada 2 o 3 semanas
ESHAP* VP-16 Cisplatino Metilprednisona Citarabina	40 mg i.v. 25 mg i.v. 500 mg i.v. 2 g i.v.	1.º al 4.º 1.º al 4.º 1.º al 4.º 5.º	Cada 4 semanas
ICE* Ifosfamida VP-16 Carboplatino	2 g i.v. 75 mg i.v. 350 mg i.v.	1.º al 3.º 1.º al 3.º 1.º al 3.º	Cada 4 semanas
R-bendamustina Rituximab Bendamustina	375 mg i.v. 90 mg i.v.	1.º 1.º y 2.º	Cada 3 o 4 semanas
FMD* Fludarabina Mitoxantrona Dexametasona	25 mg i.v. 10 mg i.v. 20 mg i.v.	1.º al 3.º 1.º 1.º al 3.º	Cada 4 semanas

*Estos esquemas suelen también asociarse al rituximab, en los linfomas B.

hace invasivo corresponde al ámbito de la Dermatología. En el momento del diagnóstico no siempre es necesario iniciar tratamiento, y es posible adoptar una actitud expectante. Cuan-

do es necesario tratar, y las lesiones cutáneas son localizadas y se encuentran en fase de placa, se utilizan tratamientos tópicos (corticoides, mostaza nitrogenada, carmustina), fototerapia

con psoraleno con luz ultravioleta (PUVA) o radioterapia superficial (local o baño de electrones). Cuando las lesiones siguen siendo placas pero diseminadas o aparecen lesiones tumorales, se aconsejan tratamientos sistémicos con IFN alfa, retinoides o inhibidores de la interleucina (IL) 2 con o sin fototerapia o radioterapia, y si éstos fracasan, se utilizan antraciclinas liposomales, análogos de las purinas, gemcitabina o CHOP. En los casos de eritrodermia generalizada y leucemización, los tratamientos mencionados tienen carácter paliativo. Actualmente, una nueva familia de fármacos, los inhibidores de las deacetilasas de histonas, están siendo utilizados en fases avanzadas con buenos resultados.

Linfomas agresivos

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento estándar de los linfomas agresivos B en estadios avanzados era el esquema CHOP administrado cada 21 días y un total de 6-8 ciclos (tabla XIII). Es de fácil manejo y aceptable toxicidad, e incluye los dos fármacos más activos en estos linfomas, la ciclofosfamida y, sobre todo, la adriamicina. Actualmente, al régimen CHOP se ha incorporado el rituximab (R-CHOP), un anticuerpo monoclonal específico frente al antígeno CD20 expresado intensamente por las células B maduras (véase capítulo 23). El R-CHOP ha mejorado significativamente la supervivencia sin incrementar la toxicidad, por lo que se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento. Con este esquema, se consiguen tasas de supervivencia que oscilan entre el 94% y el 55% en los pacientes con IPI de bajo y alto riesgo, respectivamente. Una secuencia más intensa de R-CHOP (administrado cada 14 días en vez de

cada 21 días) es de utilidad en los casos de alto riesgo de fracaso terapéutico.

En los estadios localizados (I y II) de los linfomas agresivos, no es suficiente un tratamiento local con radioterapia, como ocurre en el linfoma folicular o en el de Hodgkin, y es necesario administrar quimioterapia para tratar la posible enfermedad oculta, más allá del área detectada. El tratamiento considerado estándar ha sido la administración de 3-6 ciclos de CHOP, seguido de radioterapia local sobre el área afectada, aunque recientemente, con el uso de R-CHOP y un adecuado seguimiento de la enfermedad residual con las nuevas técnicas de imagen, se está cuestionando la necesidad de radioterapia.

Para obtener la máxima eficacia de la poli-quimioterapia es muy importante ajustarse a los tiempos y a las dosis de los fármacos. Anteriormente, se tenían que demorar o ajustar las dosis el tiempo necesario para que se produjera la recuperación de las cifras hematológicas. En este sentido, el tratamiento de soporte con el factor estimulante de colonias granulocitarias (G-CSF) facilita la administración correcta de la quimioterapia, al inducir una recuperación más precoz de las cifras leucocitarias. Esta y otras medidas de soporte adicionales se exponen en el capítulo 23.

Al hablar del esquema R-CHOP como estándar en los linfomas agresivos, nos referimos fundamentalmente al subtipo más frecuente, el linfoma de células grandes B. Otras entidades como el linfoma de células del manto, el de Burkitt y el agresivos T se tratan de manera diferente, pues con este esquema los resultados son claramente inferiores a los que se obtienen en el difuso de célula grande B.

En el linfoma linfoblástico B o T se emplean los mismos esquemas que en las leucemias linfoblásticas agudas, que se exponen en el capítulo 11.

En el linfoma de células del manto, si el paciente tiene menos de 60 años, está indicado utilizar regímenes de quimioterapia más intensivos, que incluyan dosis altas de citarabina y, en caso de respuesta, es práctica habitual iniciar terapia de consolidación con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Con este tratamiento, se logran remisiones en el 80-90% de los pacientes. En los de edad avanzada, que no pueden tolerar tratamientos invasivos, el R-CHOP es una buena opción.

En el linfoma de Burkitt, dado su alto índice de replicación, se utilizan regímenes que incluyen dosis altas de agentes alquilantes (como la ciclofosfamida) y fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica (metotrexato, citarabina), con objeto de tratar y/o prevenir la enfermedad a nivel del sistema nervioso central. El tratamiento de este linfoma es una urgencia médica, y es especialmente importante realizar una adecuada profilaxis del síndrome de lisis tumoral (véase capítulo 23).

En los linfomas T/ NK, mayoritariamente agresivos, el tratamiento con CHOP es insuficiente porque casi el 50% de los pacientes progresan durante el mismo y la supervivencia a 5 años disminuye al 20-30%. Por este motivo, está indicado el TAPH o la introducción de nuevos agentes como la gemcitabina, la L-asparraginasa, el anti-CD52 (alemtuzumab), y otros fármacos experimentales que han demostrado una mayor eficacia antitumoral que los agentes tradicionales.

TRATAMIENTO DE LAS RESISTENCIAS Y RECIDIVAS

Los pacientes con resistencia primaria al tratamiento tienen un pronóstico muy adverso, y su esperanza de vida se acorta significativamente. Los linfomas agresivos en esta situación son candidatos a tratamientos experimentales. En los indolentes, hay más oportunidades y se utilizan los tratamientos de segunda línea, aunque los porcentajes de éxito son significativamente menores que los obtenidos en los pacientes que recaen tras una respuesta inicial.

Tanto en los linfomas indolentes como en los agresivos, la probabilidad de obtener un rescate satisfactorio es mayor cuanto mayor es el tiempo que la enfermedad ha estado en remisión tras el tratamiento de primera línea.

En los linfomas indolentes es relativamente fácil obtener una nueva remisión con esquemas de quimioterapia que contengan análogos de las purinas (se emplea fundamentalmente la fludarabina) o bendamustina si no se han empleado en primera línea, e incluso con el mismo tratamiento inicial si la primera remisión ha sido de larga duración. Hay que considerar, no obstante, que si se alcanza la segunda remisión, su duración será más corta que la inicial, y será aconsejable algún tratamiento de mantenimiento. En el linfoma folicular se ha demostrado que la terapia mantenimiento con rituximab durante 18-24 meses prolonga significativamente la duración de la remisión.

En los linfomas agresivos que recidivan, se emplean esquemas de quimioterapia que incluyen citostáticos distintos a los empleados en primera línea, como el platino, la ifosfamida, la citarabina, etopósido o la carmustina

(tabla XIII). Con la quimioterapia de rescate hasta el 40% de los pacientes alcanzan algún grado de respuesta (pacientes quimiosensibles), pero suele ser transitoria y menos del 10% sobreviven a largo plazo. Por ello, en estos casos está indicada la administración de dosis altas de quimioterapia/radioterapia con rescate de progenitores autólogos (TAPH). Con esta estrategia se logra una supervivencia en torno al 30%, con una mortalidad tóxica inferior al 10%. Los pacientes sin respuesta al tratamiento de rescate no tienen indicación de trasplante autólogo.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

La generación de diversos anticuerpos monoclonales dirigidos frente a antígenos identificados en la superficie de los linfocitos ha abierto una nueva dimensión para el tratamiento de los linfomas. Desde la aparición del anti-CD20 (rituximab) y del anti-CD52 (alemtuzumab), ya incorporados a la práctica clínica habitual, se están investigando con resultados prometedores nuevos anticuerpos, tales como el anti-CD22, el anti-CD30, el anti-IL-2 e inclu-

so nuevas moléculas anti-CD20, solos o asociados a agentes citotóxicos.

Dada la importancia del microambiente y de la respuesta inmune del paciente en la patogenia del linfoma, se están desarrollando anticuerpos dirigidos frente a macrófagos (anti-CD80) y frente al factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), y se estudia el empleo de inmunomoduladores (por ejemplo, lenalidomida), con actividad anti-VEFG, así como vacunas antiidiotipo.

Otros fármacos en estudio son los inhibidores de las deacetilasas de histonas. Estos agentes aumentan la acetilación del ADN, induciendo su activación y permitiendo la transcripción de los genes supresores de tumor, la activación de apoptosis y la diferenciación celular.

Finalmente, el trasplante de donante familiar o no relacionado compatible (trasplante alogénico) es una opción de tratamiento experimental en los LNH, restringido a situaciones más allá de la primera recaída, aunque planteable de forma individualizada en pacientes jóvenes con enfermedad quimiosensible que tengan la médula afectada o en aquéllos en los que, por diferentes motivos, no sea posible realizar el trasplante autólogo.

Agradecimientos

La autora de este capítulo agradece a la Dra. Ana García Noblejas, médico adjunto del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de la Princesa, su inestimable contribución a la elaboración del mismo.

DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES. MIELOMA MÚLTIPLE

*Por el Dr. J. Monserrat,
Dr. J. M.^a Moraleda

Introducción. Inmunoglobinas. Estructura y función. Síntesis de las inmunoglobulinas. Mieloma múltiple.

INTRODUCCIÓN

Se denominan "discrasias de células plasmáticas" o "gammapatías monoclonales" a un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de las células que normalmente se encargan de la síntesis de inmunoglobulinas (Ig). En la mayoría de los casos esto se acompaña de la producción de una Ig homogénea o componente monoclonal. El espectro de estas enfermedades es amplio y abarca desde trastornos de curso muy indolente que no requieren tratamiento, como la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), al mieloma múltiple (MM), que tiene más masa tumoral y una evolución más agresiva que precisa tratamiento.

INMUNOGLOBULINAS. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Las Ig son glicoproteínas con actividad de anticuerpo, secretadas fundamentalmente por las células plasmáticas. También se denominan "gamma-

globulinas" por su propiedad de emigrar en la región gamma al realizar la electroforesis del suero, aunque también pueden emigrar en la región beta o alfa-2.

Los anticuerpos son las moléculas elementales de la inmunidad humoral. Su función primaria es la unión específica al antígeno con el fin de destruirlo. Se llama "antígeno" a cualquier sustancia capaz de inducir una respuesta inmune específica, y es la interacción específica entre anticuerpo y antígeno la que define a este último como tal.

Todas las Ig tienen una estructura básica formada por dos cadenas polipeptídicas ligeras idénticas (L) y dos cadenas polipeptídicas pesadas idénticas (H), unidas entre sí por enlaces disulfuro (fig. 1). A su vez, tanto las cadenas pesadas como las ligeras tienen dos regiones bien definidas:

- *Región constante (CL) o fracción cristalizable (Fc)*. Corresponde al segmento carboxiterminal (COOH) de la cadena peptídica constituida por un solo dominio en la cadena

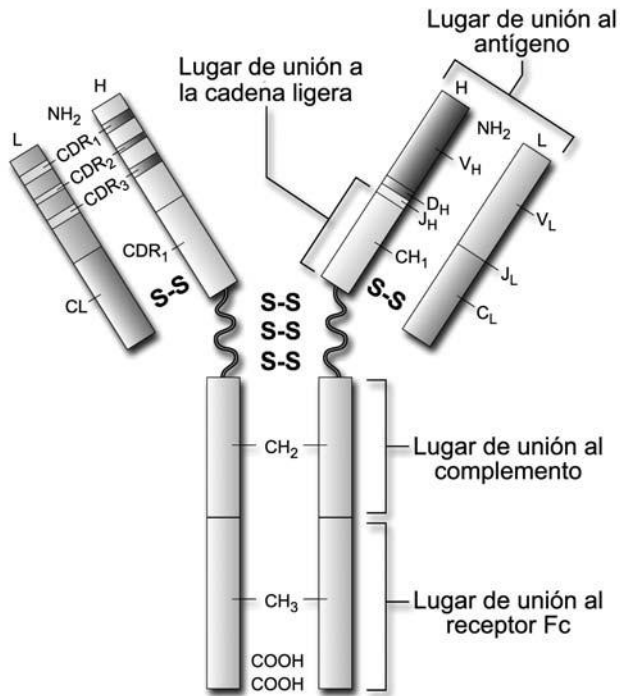


Fig. 1. Estructura básica de las inmunoglobulinas, formada por dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas, unidas por puentes disulfuro. Las áreas irregulares en las regiones variables son los segmentos hipervariables (véase explicación en el texto).

ligera y varios (CH1, CH2, CH3) en la cadena pesada. En estos últimos reside la acción biológica efectora del anticuerpo: los lugares de unión al complemento y a los receptores de macrófagos y otras células del sistema inmune.

- **Región variable o fracción de unión al antígeno (Fab).** Corresponde al segmento aminoterminal (NH₂). Está formada por un único dominio tanto en las cadenas ligeras (VL) como en las pesadas (VH). Es en esta región donde se produce la unión con el antígeno. La multiplicidad de anticuerpos se debe a la gran variabilidad

en la secuencia de aminoácidos en pequeños subsegmentos llamados "regiones hipervariables".

La mayoría de las Ig son monómeros de esta unidad básica, pero algunas son polímeros constituidos por dos (IgA) o cinco unidades (IgM).

Se diferencian cinco clases o isotipos de Ig según el tipo de cadena pesada: IgG(γ), IgA(α), IgM(μ), IgD(δ), IgE(ε). En la tabla I se enumeran sus distintas propiedades estructurales y funcionales. Cada molécula de Ig posee dos cadenas ligeras idénticas kappa (κ) o lambda (λ), pero nunca una de cada clase. También se han reconocido cuatro subclases de

Tabla I. Propiedades de las inmunoglobulinas

Igs	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Cadena pesada	Gamma (γ) IgG ₁ , IgG ₂	Alfa (α) IgA ₁ , IgA ₂	Mu (μ)	Delta (δ)	Épsilon (ϵ)
Subclases	IgG ₃ , IgG ₄				
Cadena ligera	K o λ	K o λ	K o λ	K o λ	K o λ
Coefficiente de sedimentación	7 S	7 S	19 S	7 S	8 S
Peso molecular	150.000	170.000	900.000	180.000	200.000
Concentración sérica (mg/dl)	700-1.500	140-400	50-200	0-40	0,03
Vida media (días)	21	6	5	3	2
Fracción intravascular	45%	40%	80%	75%	50%
Unidad básica estructural	Monómero	Monómero Dímero	Pentámero	Monómero	Monómero
Fija complemento	Sí	No	Sí	No	No
Cruza la placenta	Sí	No	No	No	No

IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) y dos de IgA (IgA₁, IgA₂).

La IgG supone el 80% del total de las Ig del plasma, siendo el principal efector de la respuesta inmune secundaria. La mayoría de los anticuerpos frente a bacterias y virus son de tipo IgG. Al ser la única capaz de atravesar la placenta, es responsable de la inmunidad pasiva fetal.

La IgA supone el 13% del total de Ig; existe en el plasma en forma de monómero o dímero. La forma dimérica de la IgA es el principal anticuerpo de las secreciones exocrinas (saliva, lágrimas y secreciones de los aparatos

gastrointestinal, respiratorio y urinario). Posee un polipéptido adicional o pieza secretoria, sintetizado por las células epiteliales locales, que facilita el transporte de la Ig a través de las membranas y la hace más resistente a la digestión enzimática.

La IgM sérica está compuesta por la unión de cinco monómeros unidos mediante puentes disulfuro entre las regiones Fc y la glicoproteína denominada "cadena J". Tiene un gran peso molecular y por ello está preferentemente confinada al compartimento intravascular, siendo el anticuerpo predominante en la respuesta inmunológica.

ca primaria. Existe una forma monomérica de IgM, que se expresa en la superficie de los linfocitos B y actúa como un receptor clave para iniciar la respuesta inmune.

La IgD se encuentra en pequeñas cantidades en el plasma y en la membrana de la mayoría de los linfocitos B. Actúa como receptor de antígenos de superficie.

La IgE interviene en las reacciones de hipersensibilidad inmediata (urticaria, anafilaxis, asma aguda) provocada por la degranulación de los mastocitos, a los que se une mediante el fragmento Fc. Se eleva en las infecciones por parásitos y en los pacientes alérgicos.

SÍNTESIS DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Como consecuencia del estímulo antigénico, los linfocitos B comienzan un proceso de transformación que acaba en la célula plasmática (figs. 1 y 2, capítulo 16). Aunque la mayoría de las Ig se sintetizan en las células plasmáticas, la producción puede comenzar en estadios previos de la diferenciación del linfocito B.

El sistema linfoide contiene gran número de líneas celulares o clones, cada uno de los cuales está programado para sintetizar su propia molécula de Ig. Normalmente, la exposición a un patógeno estimula varios de estos clones de linfocitos B, cada uno de los cuales sintetiza su Ig específica, dando lugar a una mezcla heterogénea de anticuerpos, es decir, policlonal. Por el contrario, si un solo clon prolifera, se produce una Ig homogénea o monoclonal. Es el caso de las gammopatías monoclonales, que se estudian a continuación.

MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple (MM), mielomatosis o enfermedad de Kahler es una proliferación neoplásica de células plasmáticas, caracterizada por la acumulación clonal de células plasmáticas atípicas en la médula ósea, la existencia de una proteína o componente monoclonal detectable en el suero y/o la orina, y la presencia de daño tisular; se entienden como tal las alteraciones clínicas o analíticas de órganos típicamente afectados en esta patología.

Es la neoplasia hematológica más frecuente tras el linfoma no Hodgkin. Su incidencia se estima en torno a 4 casos por cada 100.000 habitantes/año. Se da en personas mayores de 50 años (mediana de edad de presentación 65 años, tan sólo el 15% tienen <50 años). Es más frecuente e invasivo en la raza negra. Su incidencia es similar en ambos sexos. Actualmente se sabe que la mayoría de casos han tenido una GMSI previa.

Aproximadamente el 60% de los mielomas son IgG, el 20%, IgA, y el 15%, mielomas de cadenas ligeras.

Etiopatogenia

La etiología de la enfermedad no es conocida. Se han identificado factores predisponentes genéticos (mayor incidencia en hermanos de pacientes y en sujetos de raza negra) y ambientales (irradiación ionizante con un periodo de latencia de 10-15 años desde la exposición).

La célula neoplásica predominante en el MM es la célula plasmática madura. En la patogenia intervienen factores que afectan a la célula plasmática y al micromedioambiente medular.

En su transformación maligna, la célula plasmática sufre una serie escalonada de episodios oncogénicos que comienzan con traslocaciones en los genes de las Ig, lo que determina un estado de inestabilidad cariotípica y, finalmente, el desarrollo de mutaciones somáticas, que son las responsables del fenotipo tumoral. En el proceso de transformación maligna de las células plasmáticas intervienen traslocaciones primarias del gen de las cadenas pesadas de las Ig (IgH), la delección del cromosoma 13 -del(13q14)-, la ganancia génica de la región 1q21 y la disregulación de ciertos oncogenes como *H-ras*, *c-myc* y *BCL-2*, y delecciones en el cromosoma 17p13 que afectan al gen supresor *p53*.

Pero para la supervivencia y expansión del clon maligno es funda-

mental su interacción con el estroma medular. La adhesión de la célula plasmática al estroma favorece la producción paracrina de citocinas como la interleucina (IL) 6, la IL-1 o el factor de necrosis tumoral beta, que ponen en marcha mecanismos de proliferación celular (particularmente la IL-6) y antiapoptosis. Por otra parte, la interacción de la célula plasmática neoplásica con el estroma favorece la producción de factores proangiogénicos (factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]) y de activación osteoclástica, que son los responsables de las lesiones osteolíticas que presentan estos pacientes.

Las consecuencias fisiopatológicas del acúmulo de células plasmáticas malignas son las siguientes (fig. 2):

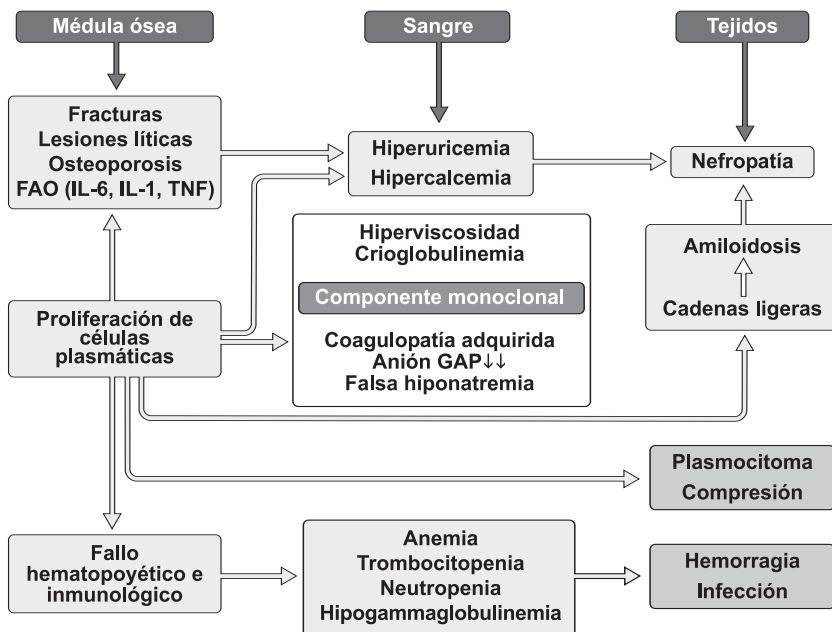


Fig. 2. Fisiopatología de las manifestaciones del mieloma múltiple. FAO: factor activador de osteoclastos; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

- *Infiltración de la médula ósea*, con desarrollo de insuficiencia medular y la subsiguiente pancitopenia periférica.
- *Infiltración de otros órganos y tejidos*, a veces en forma de tumores denominados "plasmocitomas", que pueden estar localizados en un solo hueso (plasmocitoma óseo solitario) o fuera de la médula ósea (plasmocitoma extramedular).
- *Liberación de los productos sintetizados por las células mielomatosas*, que pueden ser:
 - Una Ig completa. En contraste con las Ig normales policlonales, ésta poseerá una sola clase de cadena pesada y una sola clase de cadena ligera, ya que es sintetizada por un solo clon de células plasmáticas; de ahí su denominación de "inmunoglobulina monoclonal", "paraproteína monoclonal" o "componente monoclonal". Es disfuncional, por lo que no protege frente a patógenos infecciosos.
 - Una Ig completa más un exceso de cadenas ligeras. Es la situación más común. Por su bajo peso molecular, las cadenas ligeras atraviesan el filtro glomerular y producen daño renal. La presencia de las cadenas ligeras en la orina es la llamada "proteinuria de Bence-Jones". También pueden ser parcialmente catabolizadas y depositarse en los tejidos en forma de amiloide.
 - En el 15% de los mielomas las células neoplásicas segregan sólo cadenas ligeras. Se denominan "mieloma de cadenas ligeras" o "mieloma Bence-Jones".

– Diferentes citocinas, críticas en la patogenia del comportamiento de la célula maligna y que modifican el balance osteólisis/osteosíntesis hacia la osteólisis. Como consecuencia de ello, se produce una grave destrucción del hueso e hipercalcemia.

- *Disminución de la síntesis de Ig normales* (inmunoparesis), que determina un aumento del riesgo de infección.

Clínica

Forma de comienzo

El dolor óseo es la manifestación inicial en aproximadamente el 70% de los pacientes. Tiene características mecánicas y se localiza predominantemente en el esqueleto axial: columna y costillas, pelvis y raíz de las extremidades. Ejemplos típicos son el dolor en la columna por aplastamiento vertebral o la fractura de cadera, que se manifiesta como dolor agudo e impotencia funcional y que, a menudo, se produce con mínimos traumatismos (fractura patológica).

La debilidad y la astenia son frecuentes, y están asociadas al síndrome anémico y a la deshidratación secundaria a las alteraciones del túbulo renal proximal.

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son las infecciones de repetición y los síntomas derivados de la insuficiencia renal, hipercalcemia u otras complicaciones (véase más adelante). Ocasionalmente, la forma de presentación es una paraplejía secundaria a la compresión de la médula espinal por un plasmocitoma extradural.

La exploración física es normal, siendo la palidez y el dolor óseo a la

presión (*tenderness*) los signos más comunes. Las visceromegalias son raras y aparecen en menos del 20% de los pacientes. No es infrecuente el hallazgo de tumores formados por masas de tejido mielomatoso en cualquier hueso, pero especialmente en las costillas y en el cráneo. Tienen un tamaño variable, y habitualmente son de consistencia firme y dolorosos. La exploración neurológica puede descubrir una cialalgia o una paraparesia espástica.

Menos común es la diátesis hemorrágica, que se manifiesta por epistaxis o púrpura petequeal.

Complicaciones

En el MM, pueden desarrollarse múltiples complicaciones, entre las que se encuentran las que se detallan a continuación.

Insuficiencia renal

Se presenta en el 50% de los pacientes en el momento del diagnóstico y es la causa de muerte en el 20% de los casos. La etiología es multifactorial, siendo la excreción de cadenas ligeras un factor crítico (fig. 2). Éstas lesionan directamente las células de los túbulos renales proximales, lo que da lugar a una nefritis intersticial, y precipitan en los túbulos distales en forma de cilindros, causando su obstrucción. El examen microscópico de la biopsia renal revela densos cilindros proteicos acompañados de células gigantes, patognomónicas del riñón del mieloma.

Otros factores que contribuyen al desarrollo del riñón del mieloma son la hipercalcemia, la hiperuricemia, el depósito de amiloide, la infiltración del riñón por células plasmáticas, la deshidratación y las infecciones urina-

rias de repetición. Una ingesta adecuada de líquidos (>3 l/día) es obligada en el manejo de los pacientes con mieloma y mejora la nefropatía inicial en la mayoría de los casos.

Fracturas patológicas

Suelen ser adyacentes a grandes lesiones osteolíticas en los huesos largos. Las fracturas vertebrales múltiples o las costales, secundarias a osteoporosis, son muy frecuentes en el transcurso de la enfermedad. Su resolución suele ser complicada y requerir asistencia quirúrgica por el elevado riesgo de fracaso de la consolidación.

Infecciones de repetición

Es la principal causa de muerte en el mieloma (50% de los pacientes); son consecuencia de la inmunosupresión global humoral y celular: la disminución de las Ig normales conlleva un déficit de la opsonización pero además existen profundos trastornos de la inmunidad celular por la secreción de citocinas. Dicha situación se agrava por la neutropenia secundaria al tratamiento con quimioterapia. Las infecciones más frecuentes son las neumonías (50%), seguidas de las del tracto urinario (30%) y las bacteriemias. Hasta hace poco predominaban los gérmenes grampositivos encapsulados (*S. pneumoniae*), pero actualmente más de la mitad son debidas a gérmenes gramnegativos. La reactivación del virus varicela-zóster también es frecuente.

Hipercalcemia

Secundaria a la resorción ósea, origina náuseas, vómitos, estreñimiento, diabetes insípida nefrogénica (con

polidipsia, poliuria y deshidratación) y encefalopatía (somnia, irritabilidad, convulsiones).

Complicaciones neurológicas

La más frecuente es la radiculopatía secundaria a la compresión radicular por un plasmocitoma o por aplastamiento vertebral. De especial urgencia es el cuadro de compresión de la médula espinal. Los plasmocitomas pueden destruir la vértebra, invadir el espacio extradural y producir compresión medular, generalmente a nivel lumbosacro. Este cuadro se inicia con dolor, que aumenta con el reposo, y posteriormente se observa debilidad motora, déficit sensitivo e incontinencia. Es una emergencia en la que la demora del tratamiento puede ocasionar una paraplejía irreversible. Si existe sospecha clínica, es obligado solicitar una resonancia magnética (RM) urgente e iniciar tratamiento con esteroides (dexametasona en dosis de 8 mg/8 h por vía intravenosa). Menos comunes son las polineuropatías que suelen asociarse al depósito de amiloide o al síndrome denominado "POEMS" (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente monoclonal y trastornos en la piel).

Amiloidosis

Se desarrolla en el 10% de los pacientes con mieloma, como consecuencia del depósito tisular de las cadenas ligeras. Es más frecuente en los mielomas con cadenas ligeras lambda. Cursa con insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, neuropatía, síndrome del túnel carpiano y visceromegalias. El diagnóstico debe descartarse mediante la punción-biopsia de grasa subcutánea o biopsia de mucosa oral o rectal.

Síndrome de hiperviscosidad

Puede aparecer en los casos con elevados niveles de componente monoclonal. Se manifiesta por alteraciones del sistema nervioso central, congestión vascular pulmonar, insuficiencia cardíaca y daño renal (véase capítulo 20). Es más común en los mielomas IgA, por la tendencia de esta Ig a formar polímeros. Suele asociarse a una mayor incidencia de sangrado.

Datos de laboratorio

Hemograma

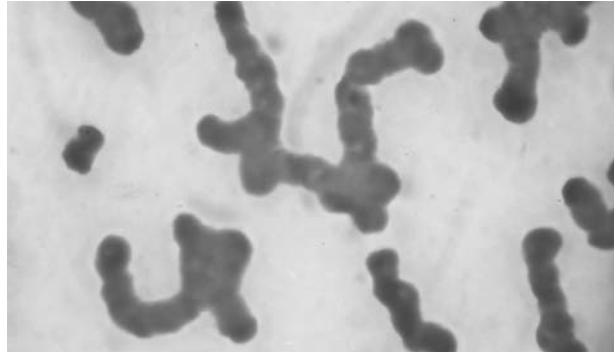
El hallazgo más frecuente es la anemia normocítica y normocrómica. En estadios avanzados de la enfermedad, se desarrolla una pancitopenia global por infiltración medular masiva. La anemia tiene un origen multifactorial (infiltración medular, insuficiencia renal y de trastorno crónico por la secreción de citocinas). El aumento del volumen plasmático por el efecto osmótico de los altos niveles de paraproteína contribuye al descenso de la hemoglobina. Un dato muy característico del frotis es la presencia de hematías aglutinados en "pilas de monedas" o *rouleaux* (fig. 3).

La paraproteína provoca también alteraciones funcionales en las plaquetas y trastornos de la coagulación que favorecen la diátesis hemorrágica. El trastorno más común se debe a que los fragmentos Fab de la paraproteína se unen a la fibrina e impiden su polimerización.

Médula ósea

Existe una infiltración medular por células plasmáticas en diferentes grados de diferenciación. Muchas de

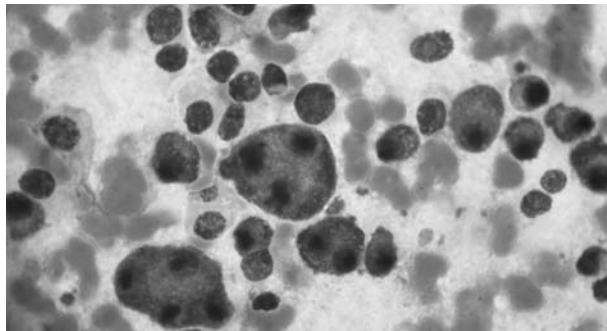
- Fig. 3. Frotis de sangre periférica de paciente con mieloma, en el que se aprecian hematíes en “pilas de moneda” (fenómeno de *rouleaux*).



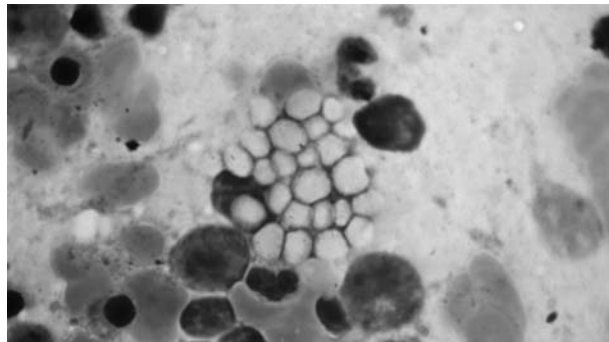
ellas muestran atipias morfológicas, núcleos bilobulados o múltiples que forman sincitios y nucléolos evidentes (fig. 4). Raramente se aprecian inclu-

siones citoplasmáticas constituidas por acúmulos de Ig (fig. 5). Las más indiferenciadas, de nucléolo prominente y escaso citoplasma, se denomi-

- Fig. 4. Aspirado de médula ósea que muestra células mielomatosas multinucleadas formando sincitios.



- Fig. 5. Células mielomatosas con inclusiones citoplasmáticas constituidas por acúmulos de paraproteína.



nan "plasmoblastos" y tienden a aumentar a medida que la enfermedad progresa. Más abundantes son las células plasmáticas maduras, cuya morfología recuerda a un huevo frito, con el núcleo redondeado, excéntrico, sin nucléolos y un amplio citoplasma basófilo con un halo claro perinuclear que corresponde a un arcoplasma y aparato de Golgi muy desarrollados. En ocasiones, el aspirado medular es pobre o poco concluyente y es aconsejable realizar una biopsia ósea.

El inmunofenotipo determinado por citometría de flujo multiparamétrica es una herramienta de gran valor en esta enfermedad. En el momento del diagnóstico es muy útil para demostrar la clonalidad de la célula plasmática mielomatosa, y para establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades, y durante la evolución tras el tratamiento permite evaluar la enfermedad residual. Este y otros parámetros aportan una valiosa información pronóstica. Las células plasmáticas tanto sanas como patológicas expresan los marcadores CD38 y CD138, lo que ayuda a diferenciarla de otros componentes celulares de la médula ósea. En contraste con la célula plasmática normal, la célula mielomatosa se caracteriza por presentar Ig citoplasmáticas monoclonales y, además, por ser negativas para CD19 y positivas para CD56. La presencia de otros marcadores como el CD28 o CD45 se han asociado a evolución desfavorable, y la de CD117, a evolución favorable.

Proteínas totales

Habitualmente están elevadas por la producción excesiva de Ig monoclonal, pero como suele asociarse una hipoalbuminemia puede estar equili-

brada. La cifra de proteínas totales a menudo oscila entre 7 y 12 g/dl, aunque puede ser mayor.

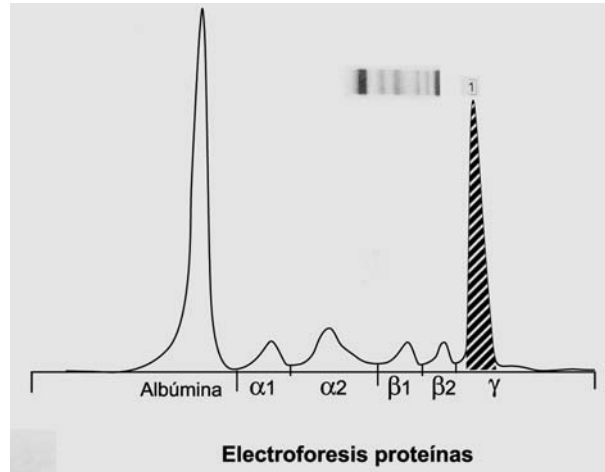
Proteinograma y técnicas inmunológicas

La electroforesis de las proteínas en el suero y/o la orina muestra una banda bien delimitada e intensamente teñida que corresponde a la paraproteína monoclonal o componente monoclonal. Al ser medida por un densitómetro, esta banda produce un pico de base estrecha muy típico (fig. 6). En la mayoría de los casos la banda se encuentra en la región de las gammaglobulinas, dando lugar a una hipergammaglobulinemia a expensas de la Ig monoclonal, mientras que el resto de las Ig están descendidas (inmunoparesis). Para detectar cantidades pequeñas de paraproteína y poder tipificar el tipo de cadena pesada y ligera, se realizan técnicas más sensibles como la inmunoelectroforesis o la inmunofijación (IF). La cuantificación de las Ig se lleva a cabo mediante técnicas de nefelometría.

Recientemente se han introducido técnicas altamente sensibles que detectan las cadenas ligeras libres en el suero. Ello permite determinar el cociente o ratio kappa/lambda sérico que discrimina el exceso de producción de la cadena ligera monoclonal por parte del clon tumoral. Es útil para valorar la actividad de la enfermedad en casos de baja masa tumoral, oligosintomáticos o de mielomas de Bence-Jones, en los que no se detecta pico monoclonal en el proteinograma.

Aproximadamente el 50-60% de los mielomas son IgG, el 30%, IgA, y el 2%, IgD. El 15% restante corresponde a los mielomas que segregan sólo cadenas ligeras o mielomas Bence-Jones. Mucho

Fig. 6. Proteinograma con pico monoclonal en la región gamma.



más raros son los mielomas IgE, los biclonales o los que no segregan paraproteína (mielomas no secretores).

Orina

La existencia de cadenas ligeras monoclonales kappa o lambda se detecta en la orina del 80% de los pacientes mediante electroforesis o IF de la orina de 24 h. Se conoce como proteinuria de Bence-Jones y tiene la propiedad de precipitar cuando la orina se calienta a 40-60 °C, volviendo a solubilizarse a 100 °C. Habitualmente acompaña a la paraproteína monoclonal del suero y más raramente se presenta como hallazgo único (mielomas de Bence-Jones, amiloidosis primaria).

Otros datos bioquímicos

- La velocidad de sedimentación globular (VSG) suele estar muy elevada, a menudo por encima de 100 mm/1.^a h. La VSG aumenta conforme la enfermedad progresa.
- Elevación de urea, creatinina, calcio y ácido úrico, en relación con

la patología renal del mieloma. También es indicativa de nefropatía la aparición en orina de albúmina y otras proteínas (síndrome nefrótico), acompañando a la proteinuria de Bence-Jones.

- Hipoalbuminemia y aumento de la proteína C reactiva (PCR), mediados por la acción de la IL-6.
- Puede existir un aumento de la lactatodeshidrogenasa (LDH) y β₂ microglobulina.
- En ocasiones se detecta la existencia de crioglobulinas.

Hallazgos radiológicos

La destrucción ósea del mieloma se manifiesta radiológicamente por la aparición de lesiones osteolíticas únicas o múltiples, con un característico aspecto en sacabocados, sin reacción osteosclerótica (fig. 7). Los huesos más afectados son el cráneo, las vértebras, las costillas, la pelvis y la región proximal de huesos largos. También son frecuentes la osteoporosis generalizada y las fracturas patológicas (fig. 8).

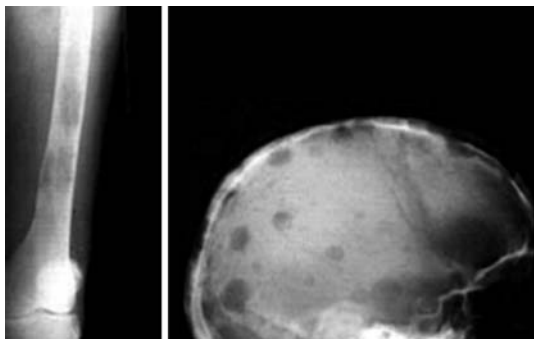


Fig. 7. Lesiones osteolíticas típicas de mieloma múltiple en el cráneo (derecha) y en el fémur (izquierda).



Fig. 8. Mieloma múltiple. Aplastamiento vertebral (izquierda) y fractura patológica de húmero (derecha).

Las lesiones óseas se detectan por radiografía simple en el 75% de los pacientes, si bien pueden pasar desapercibidas hasta el 40% de las lesiones que sí son detectables por técnicas como la tomografía computarizada o la RM. Recientemente se ha destacado el valor de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la estadificación y en el seguimiento de pacientes con mínima o ausente secreción de componente monoclonal (figs. 9 y 10).

Criterios diagnósticos. Diagnóstico diferencial

La sospecha diagnóstica debe establecerse ante toda persona adulta con dolor óseo en el esqueleto axial, sobre todo si, además, presenta debilidad,

infecciones de repetición y/o datos analíticos sugestivos como hiperproteïnemia, aumento de la VSG o deterioro de la función renal.

El diagnóstico del MM sintomático se basa en la existencia de estos tres criterios: 10% o más de células plasmáticas clonales en la médula ósea o de un plasmocitoma en biopsia tisular, presencia de un componente monoclonal de cualquier cuantía en el suero o en la orina y la constatación de daño de órgano diana (tabla II). La concurrencia de los tres criterios es obligada, de forma que cada uno de ellos de forma aislada es insuficiente para el diagnóstico.

Se considera "daño de órgano diana" a la presencia de al menos una de las siguientes alteraciones: hipercalcemia, insuficiencia renal no atribuible

a otra causa, anemia, lesiones óseas líticas u osteopenia generalizada (estas cuatro alteraciones se resumen con el acrónimo o CRAB, del inglés *calcium, renal failure, anemia* y *bone*), síndrome de hiperviscosidad y más de dos episodios de infección bacteriana al año.

Los pacientes con amiloidosis de cualquier órgano confirmada mediante biopsia deben presentar un 30% o más de plasmocitosis medular o lesiones líticas para ser diagnosticados de MM sintomático.

Entre las exploraciones complementarias mínimas necesarias para el diagnóstico se encuentran un hemograma completo con frotis, electroforesis del suero y de la orina, radiografías del esqueleto axial (cráneo, columna y pelvis) y un aspirado medular o biopsia ósea. Para aquellos pacientes sin componente monoclonal detectable por electroforesis en suero u orina, la presencia de un cociente kappa/lambda alterado es un sustituto válido.

El diagnóstico diferencial ha de realizarse con otras causas de paraproteineemia monoclonal (tabla III) y con las formas variantes de mieloma (tabla IV).

De especial importancia es el diagnóstico diferencial con la GMSI, que indica la presencia de una proteína

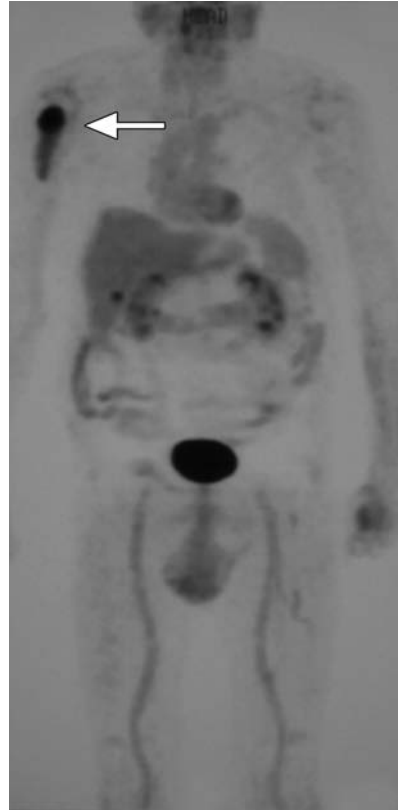


Fig. 9. Tomografía por emisión de positrones (PET) en la que se aprecia captación patológica en el húmero derecho de un paciente afecto de mieloma con plasmocitoma humeral derecho.

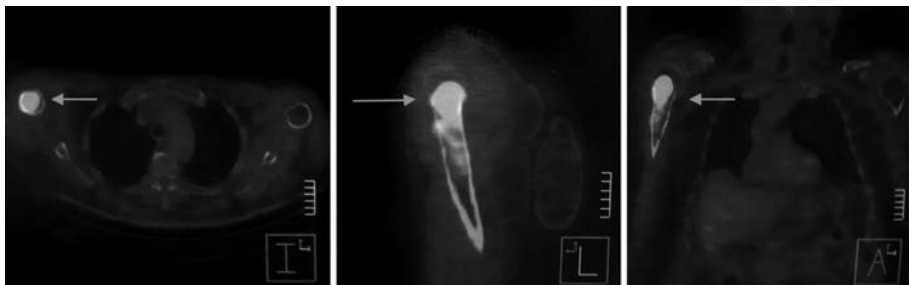


Fig. 10. Tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (TC) del mismo paciente de la figura 9.

Tabla II. Criterios diagnósticos de mieloma múltiple sintomático

- Componente monoclonal¹ de cualquier entidad en suero y/u orina
- Infiltración de células plasmáticas clonales en la médula ósea y/o plasmocitoma en biopsia tisular
- Sintomatología derivada de la afectación de órganos o tejidos por el mieloma múltiple (CRAB)

Uno o más de los siguientes (CRAB)²

- Hipercalcemia (calcio corregido >11,5 mg/dl o 1 mg/dl por encima de lo normal)
- Insuficiencia renal (creatinina \geq 2 mg/dl)
- Anemia (hemoglobina <10 g/dl o descenso de 2 g/dl por debajo del límite normal)
- Enfermedad ósea (lesiones líticas u osteoporosis con fracturas que produzcan compresión)
- Otros: hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones de repetición (2 episodios en 1 año)

¹En pacientes sin componente monoclonal (CM) detectable, el cociente κ/λ sérico alterado es un sustituto válido. Los pacientes sin CM en suero u orina y con cociente κ/λ normal deben tener \geq 10% de plasmocitosis medular para que se considere que presentan un mieloma múltiple no secretor. En los pacientes con amiloidosis tisular probada mediante biopsia y/o enfermedad sistémica por depósito de cadenas ligeras se considerará que existe mieloma si tienen >30% de plasmocitosis medular y/o enfermedad ósea.²Debido a proliferación clonal de células plasmáticas, descartando otras causas. CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas.

Tabla III. Causas de paraproteína monoclonal

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Mieloma múltiple • Macroglobulinemia de Waldenström • Amiloidosis primaria • Gammapatía monoclonal de significado incierto • Síndromes linfoproliferativos • Carcinomas (colon, mama, próstata) | <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades autoinmunes <ul style="list-style-type: none"> - Aglutininas frías - Crioglobulinemia - Sjögren • Miscelánea <ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis, sarcoidosis, parásitos |
|--|--|

monoclonal inferior a 3 g/dl, con plasmocitosis medular mínima o ausente, en sujetos asintomáticos sin evidencia alguna de enfermedad subyacente (tabla IV). La prevalencia de la GMSI es del 3,2% en las personas mayores de

50 años y va incrementándose con la edad (5,3% en >70 años y 7,5% en >85 años). La mayoría de los sujetos que la presentan permanecen asintomáticos y el componente monoclonal está estable, pero otros desarrollan eventual-

Tabla IV. Formas variantes de mieloma. Criterios diferenciales

Características	GMSI	MM asintomático (quiescente)	MM sintomático	MM no secretor	Plasmocitoma óseo solitario	Plasmocitoma extramedular
Componente monoclonal	<3 g/dl en suero	≥3 g/dl en suero y/o orina	Presente	Ausente. IF negativa	+/-	+/-
Plasmocitosis medular clonal	<10%	>10%	>10%	>10%	Ausente	Ausente
Daño orgánico	No	No	Sí	Sí	No	No
Otros	Sin lesiones óseas	Sin síntomas	CRAB	Demostración de clonalidad	Destrucción única. Serie ósea normal	Tumor de CP Serie ósea normal

CP: células plasmáticas; CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiónes óseas; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; IF: inmunofijación; MM: mieloma múltiple.

mente un MM, una macroglobulinemia de Waldenström, una amiloidosis u otras enfermedades (infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes). Los sujetos con GMSI no requieren tratamiento inicialmente, y la actitud médica debe limitarse a un seguimiento clínico y analítico periódico (cada 3-6 meses), ya que la evolución dará el diagnóstico definitivo. El riesgo de progresión a MM es del 1% anual. Conviene recordar que, en estudios retrospectivos, prácticamente el 100% de los pacientes con MM han padecido previamente una GMSI, aunque no todos aquéllos con esta enfermedad acaban desarrollando un MM.

En general, es recomendable dudar del diagnóstico de mieloma si no existe componente monoclonal franco en sangre u orina. Este dato puede ser útil en el diagnóstico diferencial de los

pacientes de edad avanzada con metástasis osteolíticas secundarias a neoplasias sólidas.

Pronóstico. Estadios

El MM es, en la mayoría de los casos, una enfermedad incurable. Las principales causas de muerte en el MM son la infección y la insuficiencia renal. Hasta hace una década, la supervivencia mediana desde el diagnóstico era de aproximadamente 3 años. Sin embargo, la identificación de nuevos factores pronósticos, un mejor tratamiento de las complicaciones y, sobre todo, la introducción de nuevos fármacos eficaces han incrementado significativamente la supervivencia de los pacientes, que ahora se sitúa en torno a 5 años, y hasta en el 20% de los casos hay superviven-

cias superiores a los 10 años. En todos estos avances ha tenido una notable contribución el Grupo Español de Mieloma (GEM).

La clasificación en estadios de Durie y Salmon proporciona una estimación de la masa tumoral que se correlaciona con la supervivencia (a mayor estadio, menor supervivencia) (tabla V). En un intento de simplificar esta clasificación y hacerla más objetiva eliminando la evaluación ósea, se desarrolló el *International Staging System (ISS)*, que utiliza dos parámetros, los niveles de albúmina y de β_2 microglobulina, para establecer tres estadios pronósticos con medianas de supervivencias de 62, 44 y 29 meses, respectivamente (tabla VI). Haciéndose eco del valor patogénico de las alteraciones genéticas, otros autores preconizan una estratificación de riesgo pro-

nóstico basada en alteraciones citogenéticas, con la que diseñan el tratamiento. En la clasificación de la Mayo Clinic se considera MM de alto riesgo a los que presentan:

- *Por citogenética convencional*: deleción del cromosoma 13, hipodiploidía o cariotipos complejos.
- *Por técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH, del inglés fluorescent in situ hybridation)*: t(4;14), t(14;16), 17p-, amplificación 1q21.

Los siguientes también son indicadores de mal pronóstico: mal estado general, un elevado índice de proliferación de las células plasmáticas (porcentaje en fase S del ciclo celular, o PCLI), niveles elevados de PCR e IL-6 sérica, y morfología plasmablástica. No

Tabla V. Estadios del mieloma (Durie y Salmon)

• Estadio I. Deben existir todos estos hallazgos:

- Hemoglobina superior >10 g/dl
- Proteína monoclonal <5 g/dl IgG o <3 g/dl IgA
- Proteinuria de Bence-Jones <4 g en 24 h
- Radiografía ósea normal u osteoporosis
- Calcio sérico normal

• Estadio II. Aquellos pacientes no clasificados en estadios I ni III

• Estadio III. Existencia de uno de los siguientes datos:

- Hemoglobina <8,5 g/dl
- Proteína monoclonal >7 g/d IgG o >5 g/dl IgA
- Proteinuria de Bence-Jones >12 g en 24 h
- Lesiones osteolíticas avanzadas (más de tres lesiones en radiografía convencional)
- Calcio sérico >12 g/dl

Subestadio A: creatinina <2 mg/dl. Subestadio B: creatinina >2 mg/dl.
Ig: inmunoglobulina.

Tabla VI. *International Staging System (ISS)*

Estadio	Criterio	Mediana de supervivencia (meses)
I	β_2 -microglobulina sérica <3,5 mg/l Albúmina sérica >3,5 g/dl	62
II	Estadio distinto de I o III*	44
III	β_2 -microglobulina sérica \geq 5,5 mg/l	29

*Existen dos categorías para el estadio II: niveles de β_2 -microglobulina sérica <3,5 mg/l pero con albúmina sérica <3,5 g/dl; o β_2 -microglobulina sérica de 3,5-5,5 mg/l independientemente de los niveles de albúmina sérica.

obstante, el factor pronóstico más importante en el MM es la respuesta al tratamiento, con una supervivencia inferior a 1 año si no responden al mismo, frente a más de 5 años en caso de respuesta.

Tratamiento

El tratamiento del MM debe individualizarse en función de la edad, los factores pronósticos de cada paciente en concreto, y el balance entre el beneficio esperado y la toxicidad. Así, en los pacientes de más edad y con comorbilidades, el tratamiento se dirige a prolongar y mejorar la calidad de vida, mientras que en los más jóvenes se utilizan tratamientos más intensivos, incluyendo, en casos seleccionados con factores de mal pronóstico, el trasplante alogénico de médula ósea.

En la estrategia terapéutica podemos distinguir las medidas generales de apoyo y de las complicaciones de la enfermedad, y el tratamiento específico dirigido contra el tumor.

Como norma general, tras el diagnóstico se recomienda el seguimiento

periódico (cada 3 meses), y sólo se iniciará tratamiento específico cuando los pacientes cumplan los criterios de MM sintomático (tabla II).

Medidas generales

Son de gran trascendencia en el manejo de estos pacientes. En concreto es muy importante el tratamiento adecuado del dolor con un uso escalonado de analgésicos. También es esencial una buena hidratación, evitar los fármacos nefrotóxicos y aconsejar la movilización, el ejercicio suave y los bifosfonatos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y de la osteólisis si está presente.

Tratamiento específico: quimioterapia, trasplante autólogo y nuevos agentes

El tratamiento del MM ha cambiado notablemente en la última década. Los grandes avances conseguidos en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad han facilitado el desarrollo de nuevas moléculas, que tienen

una gran eficacia terapéutica. Aún se está investigando la metodología óptima del uso de estas moléculas en la estrategia general del tratamiento, por lo es previsible que se realicen cambios frecuentes en las terapias estándares en un futuro próximo.

Durante décadas el esquema clásico de tratamiento inicial del MM ha sido la combinación de agentes alquilantes con corticoides. Una combinación muy utilizada y de fácil manejo era el melfalán (9 mg/m² antes del desayuno) y la prednisona (60 mg/m² después del desayuno) durante 4 días seguidos cada 4 semanas (MP). También se han empleado pautas de poliquimioterapia como el esquema VAD (vincristina, doxorubicina y dexametasona) o alternantes como VBCMP (vincristina, carmustina [BCNU] y ciclofosfamida, melfalán y prednisona)/VBAD (vincristina, carmustina [BCNU], adriamicina y dexametasona). Con estos tratamientos se conseguía una respuesta objetiva en el 30-50% de los casos, pero con escasas remisiones completas y una supervivencia mediana en torno a los 3 años.

El empleo de melfalán en dosis altas (200 mg/m²) y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) tras la terapia inicial incrementan significativamente la tasa de respuestas y la supervivencia, con una toxicidad aceptable (<2% mortalidad), por lo que actualmente se considera el tratamiento estándar en pacientes menores de 65 años. Con el TAPH se consigue hasta un 80% de respuestas, de las que el 30-50% son remisiones completas (desaparición del componente monoclonal). Sin embargo, tras el TAPH, la gran mayoría de los pacientes recaen, debido a la persistencia de células resistentes a las dosis altas de quimioterapia o, en menor medida, a

la contaminación del inóculo por células malignas. La realización de un segundo trasplante autólogo se ha mostrado eficaz cuando con el primero no se alcanza la remisión completa, o si la enfermedad recae tras más de 18 meses de una respuesta óptima con el primero.

El trasplante alogénico de médula ósea convencional es el único tratamiento potencialmente curativo en el MM. Desafortunadamente, tiene una alta mortalidad asociada al procedimiento (30-40%), por lo que sólo se considera una opción potencial para el pequeño grupo de pacientes muy jóvenes con hermano con *locus* del antígeno de histocompatibilidad (HLA) idéntico cuya enfermedad tenga características de mal pronóstico. En contraste con el autólogo, este tipo de trasplante aporta un inóculo limpio de contaminación tumoral y, sobre todo, las células inmunocompetentes del donante sano, que ejercen un poderoso efecto del injerto contra el mieloma. Los novedosos trasplantes alogénicos con acondicionamiento de intensidad reducida disminuyen notablemente la toxicidad del acondicionamiento mieloablativo convencional y permiten el uso de los trasplantes alogénicos en pacientes de edad más avanzada (véase capítulo 24). Una estrategia que actualmente se investiga es la asociación de un TAPH seguida de un trasplante alogénico de intensidad reducida.

Los nuevos fármacos están revolucionando el tratamiento de las enfermedades de células plasmáticas. Los más desarrollados son el bortezomid y los agentes inmunomoduladores.

El bortezomib es un fármaco específicamente diseñado para inhibir el proteasoma, una organela que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteasoma desempeña un papel

esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células. La inhibición del proteasoma evita la proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelular, lo que origina, en última instancia, la muerte celular. La inhibición del proteasoma mediada por el bortezomib afecta a múltiples proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y, especialmente, la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), provocando la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF- κ B es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para el crecimiento y la supervivencia celular, la angiogénesis y las interacciones de la célula mielomatosa con el estroma.

El bortezomib en dosis de 1,3 mg/m² por vía intravenosa, los días 1, 4, 8 y 11 en ciclos de 21 días ha demostrado su eficacia tanto en primera línea como en pacientes con mieloma refractarios o en recaída tras el tratamiento convencional. Además, es sinérgico con los agentes alquilantes y otros fármacos. Así, en un estudio aleatorizado promocionado por el GEM en pacientes no candidatos a trasplante, la combinación melfalán-prednisona-bortezomid determinó una tasa de respuestas superior al 74% con un 33% de remisiones completas y un incremento significativo en el tiempo libre de progresión y en la supervivencia con respecto a la pauta de melfalán-prednisona (supervivencia a 3 años del 72% frente al 59%). Es particularmente destacable la rapidez de la respuesta obtenida con este fármaco y su eficacia en los pacientes con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico y en aquellos con insuficiencia renal. La toxicidad más relevante es la polineuropatía periférica, que puede controlarse disminuyendo las dosis o alterando la secuencia

de este agente. Recientemente se ha demostrado que la administración subcutánea de este agente reduce drásticamente la aparición y gravedad de la neuropatía.

Los agentes inmunomoduladores vienen representados por la talidomida y sus derivados, como la lenalidomida. Su mecanismo de acción incluye la citotoxicidad directa, la inhibición de la angiogénesis y la activación de la respuesta inmune antitumoral. La talidomida y la lenalidomida también son eficaces en pacientes con MM refractarios o en recaída tras la quimioterapia convencional. Asociadas a la dexametasona, han demostrado que incrementan significativamente la tasa de respuestas y la supervivencia frente a la dexametasona en monoterapia en pacientes previamente no tratados. Bajo el punto de vista clínico, es interesante que estos fármacos se puedan administrar por vía oral y que la tasa de respuestas se incrementa con el tiempo de tratamiento, lo que favorece su uso en el mantenimiento. Las toxicidades más relevantes son la neurotoxicidad con la talidomida, el desarrollo de citopenias con la lenalidomida y el desarrollo de trombosis venosa profunda con ambas, que requiere profilaxis con ácido acetilsalicílico o fármacos anticoagulantes orales.

Estudios preliminares han demostrado que las combinaciones de fármacos como bortezomid-talidomida-dexametasona (VTD), bortezomid-lenalidomida-dexametasona (VLD), adriamicina liposomal-bortezomid-dexametasona (AVD) o ciclofosfamida-bortezomid-dexametasona (CVD) producen tasas de respuestas que llegan al 100%, de las que el 35-40% son remisiones completas, con una toxicidad aceptable; no obstante, el seguimiento es escaso y no se conoce su impacto sobre la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, estudios previos

realizados por el GEM ya han puesto de manifiesto que la calidad de la respuesta (alcanzar una remisión completa por IF o ausencia de enfermedad residual por citometría de flujo multiparamétrica) tiene un impacto favorable en la supervivencia libre de progresión y en la global, por lo que éste es un objetivo básico del tratamiento. En este sentido, es importante hacer notar que el trasplante autólogo tras una inducción con los nuevos fármacos incrementa en un 15-20% las tasas de respuestas completas obtenidas.

Dado el alto coste de estos fármacos y el carácter experimental de muchos de estos estudios, es altamente reco-

mendable incluir a los pacientes con MM sintomático en los ensayos clínicos del GEM, actualmente en desarrollo.

Una estrategia aceptada de tratamiento integral del mieloma incluye la estratificación inicial en pacientes candidatos o no a trasplante autólogo en función de la edad (en general menores o mayores de 65 años) y otros factores de riesgo (fig. 11). El tratamiento de inducción en los candidatos a trasplante debería incluir combinaciones de alta eficacia como bortezomid-talidomida-dexametasona o los tripletes comentados y, tras cuatro a seis ciclos, realizar el trasplante autólogo. En los pacientes no candidatos a trasplante,

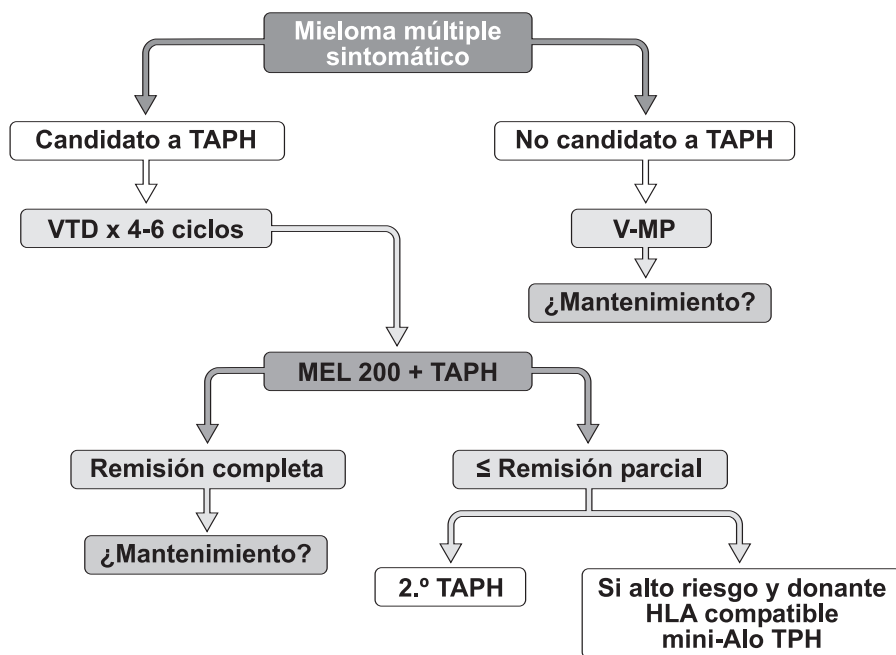


Fig. 11. Algoritmo esquemático de tratamiento del mieloma múltiple sintomático. VTD: bortezomid-talidomida-dexametaxona; VMP: bortezomid-melfalán-prednisona; mini-Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de intensidad reducida; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

la combinación de melfalán-prednisona-bortezomid ha demostrado alta eficacia con una toxicidad aceptable, aunque las combinaciones con lenalidomida-dexametasona son una excelente alternativa. El tratamiento posterior para mantener la respuesta con talidomida, lenalidomida o bortezomid sería recomendable, pero aún se está investigando. En los pacientes que recaen o progresan, resulta razonable emplear fármacos previamente no utilizados y sin resistencia cruzada.

Como se ha comentado previamente, el tratamiento debe adaptarse a las características individuales de cada paciente y a la posibilidad de utilizar o no los nuevos fármacos. Los estudios actualmente en marcha definirán en un futuro próximo la estrategia óptima de tratamiento. Mientras tanto resulta imprescindible hacer un uso racional de los amplios recursos disponibles, teniendo también en consideración sus características fármaco-económicas.

Radioterapia

Se utiliza para el tratamiento del plasmocitoma solitario en dosis de 40 Gy. En dosis menores es útil para calmar el dolor producido por las lesiones osteolíticas focales, las resistentes a la quimioterapia, las fracturas patológicas o los tumores extradurales.

Cirugía

La laminectomía descompresiva es la terapia más efectiva para resolver los déficits neurológicos ocasionados por los tumores mielomatosos extradurales, que comprimen la médula espinal. Habitualmente se da radioterapia y quimioterapia posquirúrgica. Sin embargo, si el diagnóstico es precoz y

aún no existe déficit sensitivo o motor, la radioterapia inmediata junto con dosis altas de dexametasona puede evitar la cirugía.

Tratamiento de las complicaciones

Debe ser intensivo y rápido.

- **Insuficiencia renal:** hidratación, corrección electrolítica, diuréticos de asa (furosemida) y hemodiálisis si es necesario.
- **Hipercalcemia:** hiperhidratación con suero salino isotónico, furosemida y esteroides. En casos resistentes o graves son de elección los bifosfonatos.
- **Hiperuricemia:** alopurinol.
- **Fracturas:** en huesos largos, fijación con clavos intramedulares; en vértebras, vertebroplastia o cifoplastia; bifosfonatos.
- **Infecciones:** antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.
- **Anemia sintomática:** transfusión de concentrados de hematíes; eritropoyetina (si se comprueba que su concentración es baja para el grado de anemia).
- **Hiperviscosidad:** plasmaféresis.

Formas variantes del mieloma

Representan el amplio espectro clínico de las neoplasias de células plasmáticas y quizá diferentes fases de su historia natural. Los criterios diagnósticos se resumen en la tabla IV.

Mieloma quiescente ('Smoldering mieloma')

El componente monoclonal sérico es mayor de 3 g/dl y/o la infiltración

plasmática medular es superior al 10%, pero no existen criterios clínicos de daño de órgano diana. El paciente está asintomático y puede permanecer estable durante mucho tiempo. No debe ser tratado hasta que existan signos de progresión. Se requiere un seguimiento estrecho cada 3-6 meses, ya que el riesgo de progresión es del 10% cada año durante los primeros 5 años.

Plasmocitoma solitario

Supone menos del 10% de las neoplasias de células plasmáticas. Se presenta como un tumor localizado de células plasmáticas clonales. El aspirado medular debe ser normal y no deben existir otras lesiones demostrables en otras zonas ni evidencia de daño orgánico. Puede coexistir con un componente monoclonal detectable en suero u orina. Se distinguen dos tipos principales:

- *Plasmocitoma óseo*. La mayoría de los casos se presentan en huesos del raquis.
- *Plasmocitoma extraóseo*, más frecuente en el subepitelio de los tractos respiratorio (senos paranasales, nasofaringe, laringe) y digestivo superior. Tiene mejor pronóstico, con una mejor respuesta al tratamiento y menor tasa de progresión a MM que el plasmocitoma óseo.

El tratamiento consiste en radioterapia local (40-50 Gy) asociada o no a cirugía.

Casi el 50% de los pacientes afectos de plasmocitoma solitario progresan a

MM en los 3 años siguientes al diagnóstico. La persistencia del componente monoclonal más allá del año del tratamiento y, sobre todo su aumento, es un signo analítico de alarma de progresión a MM.

Mieloma no secretor

Son aquellos mielomas en los que no se detecta la existencia de una proteína monoclonal en suero o en orina. En estos casos, la proteína monoclonal puede observarse en el citoplasma de la célula plasmática por técnicas inmunofenotípicas. Salvo en la menor incidencia de insuficiencia renal, se comportan igual que el mieloma clásico.

Leucemia de células plasmáticas

El diagnóstico se realiza cuando se detectan células plasmáticas en sangre periférica en un porcentaje superior al 20% del recuento leucocitario o si la cifra absoluta supera 2.000 células/ μ l. Suelen cursar con intensa anemia y hepatoesplenomegalia. Su curso es muy invasivo con una supervivencia inferior a los 7 meses.

Pueden aparecer durante la evolución de un mieloma (secundarias) o en el momento del diagnóstico (leucemias *de novo*).

Mieloma osteosclerótico

Se caracteriza por la aparición predominante de lesiones óseas escleróticas y polineuropatía periférica con afectación motora. En ocasiones puede formar parte del síndrome POEMS.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM Y OTRAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES. AMILOIDOSIS

***Por el Dr. A. Alegre,
Dra. B. Aguado**

Macroglobulinemia de Waldenström. Enfermedades de cadenas pesadas. Crioglobulinemia. Amiloidosis.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Es una enfermedad linfoproliferativa neoplásica caracterizada por infiltración de la médula ósea por células linfoplasmocíticas, que producen una gran cantidad de paraproteína monoclonal inmunoglobulina (Ig) M, llamadas "macroglobulinas" por su gran peso molecular (900.000 daltons). La célula neoplásica es un linfocito B en estadio madurativo previo a la célula plasmática, por lo que se considera como un síndrome linfoproliferativo (SLP) que comparte características de mieloma, linfoma y leucemia linfática crónica (LLC). Se considera que este estado corresponde al linfoma linfoplasmocítico, tal como se define en las nuevas clasificaciones *Revised European American Lymphoma* (REAL) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Fue descrita por primera vez en 1944 por Jan Waldenström; es una enfermedad rara, 10 veces menos frecuente que el mieloma múltiple (MM); constituye el 2% de las neoplasias

hematológicas. En Estados Unidos la tasa de incidencia ajustada según la edad es de 3,4 y 1,7 casos por cada millón de habitantes entre los varones y las mujeres, respectivamente, con un aumento geométrico con la edad. En España, se estima que su incidencia es de 3,1 casos por cada millón de habitantes y año. Afecta por igual a los dos sexos y tiene una edad de presentación de 65 años.

Etiopatogenia

Los factores etiológicos que inciden en la macroglobulinemia de Waldenström (MW) no son conocidos, pero hay datos que apoyan una influencia genética o familiar, ya que se han descrito familias con varios miembros diagnosticados de MW u otros SLP. El 8% de las MW proceden de la evolución de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) IgM diagnosticada previamente. En la actualidad se sospecha que el origen de la MW habría que buscarlo en un proceso multifásico de transformación neoplásica en el que se

acumulan fenómenos oncogénicos de forma secuencial. Esta hipótesis se ve apoyada por la elevada frecuencia de cambios genéticos entre el diagnóstico y la progresión de la enfermedad, hecho que indica una evolución clonal, que, además, coincide con la aparición de subclones cada vez menos secretores, más proliferativos y más resistentes al tratamiento. La infiltración tumoral y el exceso de producción de IgM, una Ig pentamérica fundamentalmente intravascular y con tendencia a polimerizar, explican las manifestaciones clínicas de la enfermedad (fig. 1). La paraproteína IgM circulante aumenta la viscosidad sanguínea, lo que provoca alteraciones en la microcirculación y del volumen plasmático. Ocasionalmente, la IgM puede comportarse como una crioglobulina (precipitando a bajas temperaturas y dando lugar a fenómenos obstructivos y vasculitis) o aglutinando a

los hematíes a bajas temperaturas (crioaglutinina). Su depósito en los tejidos es más raro; en el sistema nervioso periférico daña las vainas de mielina, lo que ocasiona una polineuropatía sensitivo-motora; en el riñón, precipita en el glomérulo provocando proteinuria. También puede desarrollarse una amiloidosis.

Cuadro clínico

La MW es una enfermedad de curso generalmente crónico, por lo que puede permanecer estable durante mucho tiempo sin presentar síntomas importantes. El síntoma inicial más frecuente es la astenia progresiva, pero existen otros de presentación frecuente, como las manifestaciones hemorrágicas y las neurológicas.

Los síntomas aparecen de forma lenta e insidiosa; la debilidad, la fati-

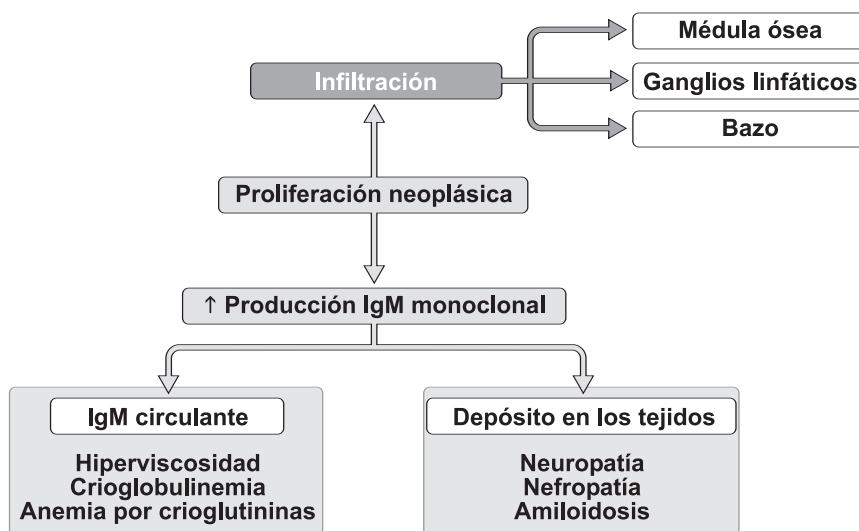


Fig. 1. Patogenia de la enfermedad de Waldenström.
Ig: inmunoglobulina.

ga, la tendencia a sangrar y las anomalías de la visión son los síntomas predominantes inicialmente. Más rara es la presentación en forma de polineuropatía periférica. En contraste con el mieloma, los dolores óseos son virtualmente inexistentes.

Un porcentaje no despreciable de pacientes, en general cuando el componente IgM es superior a 3 g/dl, cursan con el denominado "síndrome de hiperviscosidad", caracterizado por las siguientes manifestaciones:

- *Hemorragias en mucosas*: fundamentalmente epistaxis y gingivorragias de repetición.
- *Trastornos visuales*: van desde visión borrosa y pérdida de la agudeza visual hasta la ceguera completa. En el fondo de ojo es llamativa la gran dilatación, tortuosidad y segmentación de las venas retinianas, que adquieren el aspecto típico en "ristra de salchichas" (dilataciones y constricciones) (fig. 2). También pueden observarse hemorragias, exudados y papiledema.

- *Síntomas neurológicos*: sobre todo mareos, vértigo, cefalea, hipoacusia, ataxia, parestesias, somnolencia y coma. Puede aparecer neuropatía periférica sensitivo-motora por oclusiones vasculares de los *vasa nervorum* (síndrome de Bing-Neel).
- *Insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y edemas periféricos*, secundarios a la dilatación del lecho capilar por el aumento del volumen plasmático.

La palidez, una moderada hepatoesplenomegalia y linfadenopatías periféricas de pequeño tamaño (infiltración de órganos linfoides) son los hallazgos más frecuentes en la exploración física.

Si la paraproteína IgM se comporta como una crioglobulina, aparecen signos de crioglobulinemia, como fenómeno de Raynaud, necrosis acras, púrpura vascular en las extremidades inferiores, *livedo reticularis*, artralgias, polineuropatía sensitivo-motora, proteinuria, etc.



Fig. 2. A y B. Fondo de ojo. Venas engrosadas y tortuosas en un síndrome de hiperviscosidad.

Datos de laboratorio

Hemograma

Es habitual una anemia normocítica y normocrómica, en parte debida al aumento del volumen plasmático, que se intensifica a medida que la enfermedad progresa. La cifra de leucocitos suele ser normal. En el frotis existe formación en "pilas de moneda" (fenómeno de *rouleaux*) y suele apreciarse una linfocitosis moderada.

Un tercio de los pacientes cursan con trombocitopenia.

Alteraciones de la hemostasia

Existe una prolongación del tiempo de hemorragia y trastornos de la agregación plaquetaria, ocasionados por la adhesión de la proteína monoclonal a la superficie de las plaquetas. La paraproteína también puede interferir en los factores de la coagulación, uniéndose a ellos y formando complejos que precipitan. Se han encontrado inhibidores específicos de los factores V, VIII y X. En ocasiones también puede alterarse la polimerización de la fibrina con alargamiento del tiempo de trombina.

Proteínas

El proteinograma electroforético mostrará un patrón similar al mieloma, con banda estrecha y pico monoclonal. La identificación de la paraproteína como IgM se realiza mediante inmunoelectroforesis o inmunofijación. Las Ig normales (IgG e IgA) pueden estar disminuidas (inmunoparesis) pero con mucha menor frecuencia e intensidad que en el mieloma. Se puede detectar proteinuria de Bence-Jones en el 50%

de los casos. Ocasionalmente, la IgM puede tener actividad de anticuerpo, manifestándose como aglutinina fría o como factor reumatoide.

Otras pruebas bioquímicas

- Velocidad de sedimentación globular muy acelerada.
- Aumento de la viscosidad sanguínea.
- Aumento de la β_2 -microglobulina y de la proteína C reactiva (PCR).

Médula ósea

El aspirado medular muestra una infiltración polimorfa a base de linfocitos, linfoplasmocitos, células plasmáticas (<10%), mastocitos e histiocitos. La biopsia ósea es útil para definir el grado de infiltración, que suele ser intertrabecular. Además, una infiltración superior al 50% es un factor de mal pronóstico.

No existen alteraciones genéticas específicas de la MW; la más frecuente es la delección del brazo largo del cromosoma 6 (35-60% de los casos). Otras alteraciones menos frecuentes son: traslocaciones en IgH (14q32) (3-15%) y delección del gen del retinoblastoma y de *p53*, observadas en casos de enfermedad avanzada.

Inmunofenotipo

El perfil inmunofenotípico de la MW no es patognomónico, pero puede ayudar al diagnóstico. Un hallazgo típico es la coexistencia de linfoplasmocitos y células plasmáticas junto con los linfocitos tumorales. Las células neoplásicas expresan un patrón inmunofenotípico característico de la MW: expresión constante de Ig de superficie (SIg) monoclo-

nal de tipo IgM, con una sola cadena ligera, que coincide con la del componente monoclonal (CM) del suero y de la combinación CD10-, CD19+, CD20+, CD23-, CD5+/- . Como puede verse en la tabla I, el fenotipo de la MW corresponde a un linfocito B con estadio madurativo intermedio entre la LLC y el mieloma.

Diagnóstico

La combinación de los signos y síntomas, una paraproteína monoclonal IgM y una infiltración medular superior al 10% por linfocitos con el perfil inmunofenotípico descrito proporcionan el diagnóstico de MW. La ausencia de dolores óseos y lesiones osteolíticas ayudan a diferenciarla del MM. Otras enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial son la LLC, el linfoma del manto y la GMSI de tipo IgM. Su distinción es, a veces, muy difícil, aunque una cuidadosa observación clínica y el control evolutivo aclaran el diagnóstico en la mayoría de los casos.

Pronóstico y tratamiento

La mediana de supervivencia de estos pacientes es de 5 años, y el fac-

tor pronóstico más importante es la respuesta al tratamiento. La complicación más frecuente es el desarrollo agudo o progresivo del síndrome de hiperviscosidad, que se trata mediante plasmaféresis periódicas que disminuyen con éxito el CM. La indicación de transfusiones de hematíes para corregir la anemia debe considerar el riesgo de aumentar el síndrome de hiperviscosidad.

El inicio de tratamiento no debe estar basado únicamente en el nivel de proteína monoclonal en suero. Los pacientes asintomáticos pueden realizar sólo seguimiento, ya que aquéllos con niveles bajos de β_2 -microglobulina y un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl pueden tener un curso indolente sin requerir tratamiento durante un largo tiempo, incluso aunque su nivel de proteína monoclonal exceda los 3 g/dl.

Los pacientes con anemia inferior a 10 g/dl, trombopenia menor de $100 \times 10^9/l$, masa voluminosa (*bulky*) adenopática u organomegalias, hiperviscosidad sintomática, neuropatía grave, amiloidosis, crioglobulinemia, enfermedad por aglutininas frías o evidencia de transformación deben considerarse candidatos a recibir tratamiento de forma inmediata.

Tabla I. Inmunofenotipo de la macroglobulinemia de Waldenström (MW) y otras enfermedades afines

Marcador	Leucemia linfática crónica	MW	Mieloma
SIg	+	++	-
CIg	-	+	++
CD5	+	+/-	-
CD20	+	+	-
CD38	-	+	++

CIg: inmunoglobulina de citoplasma; SIg: inmunoglobulina de superficie.

También se debe considerar la necesidad o no de un rápido control de la enfermedad, la edad del paciente y si éste es candidato a trasplante autólogo.

El tratamiento clásico para reducir la proliferación neoplásica se realiza con agentes alquilantes. El más utilizado es el clorambucilo oral, ya sea de forma continua (6-8 mg/día) o en pulsos asociado a esteroides. Otras opciones de primera línea son los análogos de las purinas (fludarabina, 2-clorodeoxiadenosina), rituximab o tratamientos de combinados como el CRD (ciclofosfamida, rituximab y dexametasona) (tabla II). Se valorará la mejor opción de forma individualizada según las características del paciente, dado que la eficacia de estos fármacos es similar.

Como tratamiento de rescate se puede emplear el retratamiento con un régimen de primera línea u otras opciones como bortezomib, alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti-CD52), autotrasplante e incluso, en casos muy seleccionados, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

ENFERMEDADES DE CADENAS PESADAS

En las gammapatías monoclonales hasta ahora consideradas se produce una cantidad excesiva de una Ig y/o cadenas ligeras monoclonales, cuya estructura es normal. Las enfermedades de cadenas pesadas son SLP B, que se caracterizan por la producción y excre-

Tabla II. Tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström
(*Fourth International Workshop on MM 2009*)

Tratamiento de primera línea

- Alquilantes (por ejemplo, clorambucilo)*
- Análogos de las purinas (por ejemplo, fludarabina o cladribina)*
- Anticuerpos monoclonales (por ejemplo, rituximab)
- Terapia de combinación (por ejemplo, ciclofosfamida, rituximab y dexametasona [CRD])*

Tratamiento de rescate

- Reutilización o uso alternativo del agente de primera línea*
- Terapia de combinación (por ejemplo, CRD, bortezomib + rituximab, bendamustina + rituximab)*
- Talidomida ± esteroides
- Bortezomib
- Anticuerpos monoclonales (alemtuzumab)
- Trasplante autólogo

Tratamiento del síndrome de hiperviscosidad

- Agudo: plasmaféresis 2-3 l/día x 5 días
- Crónico: plasmaféresis 2-3 l cada 2-3 semanas

*El uso de alquilantes y análogos de purinas debería limitarse en pacientes elegibles para trasplante autólogo.

ción en orina de cadenas pesadas monoclonales cuya estructura es anómala. El patrón electroforético del suero en estas enfermedades es heterogéneo: puede ser normal o mostrar una hipogammaglobulinemia, o un CM que suele dar una banda ancha a diferencia de la estrecha visualizada en el mieloma.

El diagnóstico se basa en la demostración por métodos inmunológicos de la molécula incompleta de Ig en el suero, citoplasma de las células proliferantes, fluido intestinal u orina. La inmunolectroforesis e inmunoselección permitirán la identificación de la cadena pesada y, dependiendo de su tipo, se considerarán las entidades que se detallan a continuación (tabla III).

Enfermedad de cadenas pesadas gamma

La proteína anómala es la cadena pesada de la IgG. Su curso clínico es parecido al de un linfoma, con afectación del estado general, presencia de adenopatías y hepatoesplenomegalia. Es peculiar la afectación del tejido linfoidal del anillo de Waldeyer y la existencia frecuente de una anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva. La médula ósea y el ganglio muestran un aumento de células plasmáticas, linfoplasmocitos y eosinófilos. En el suero se aprecia un CM de banda ancha en pocos casos, pero en la orina se puede detectar la cadena pesada gamma hasta en el 60%

Tabla III. Diagnóstico diferencial de las enfermedades de cadenas pesadas

	CP- γ	CP- α	CP- μ
Edad	Adultos	Jóvenes	Adultos
Infiltración linfocitaria	Médula ósea Anillo de Waldeyer	Lámina propia del intestino delgado	Células plasmáticas vacuoladas en la médula ósea
Clínica	Edema palatino	Síndrome de malabsorción	Similar a la LLC
Adenopatías	Periféricas (++)	Mesentéricas	Periféricas (+)
Hepatoesplenomegalia	Presente	Ausente	Presente
Proteinuria de Bence-Jones	Ausente	Ausente	Presente (generalmente κ)
Tratamiento	Poco eficaz Muerte por infecciones	Tetraciclinas Quimioterapia	Similar a la LLC

CP: cadenas pesadas; LLC: leucemia linfática crónica.

de los casos. El curso clínico es variable y en las formas invasivas el tratamiento es poco eficaz, aunque se han observado respuestas a la combinación de quimioterapia y rituximab (R-CVP).

Enfermedad de cadenas pesadas alfa

Es la más frecuente y se ha puesto en relación con la infección crónica por *Campylobacter jejuni*. La proteína excretada en este caso es la cadena pesada de la IgA. La mayoría de los pacientes son varones jóvenes del área mediterránea. La clínica es fundamentalmente digestiva y son característicos el dolor abdominal, la malabsorción, la pérdida de peso, la diarrea y la esteatorrea. La enfermedad, conocida antes como linfoma abdominal mediterráneo se incluye hoy bajo el término "enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado", como una variante del linfoma de la zona marginal asociado a mucosas (linfomas MALT, véase capítulo 18). Histológicamente, se aprecia una infiltración linfoplasmocitaria difusa de la lámina propia de la mucosa intestinal y lesiones linfoepiteliales. Durante su evolución puede transformarse en un linfoma difuso de célula grande. El diagnóstico se establece al identificar la cadena pesada en el suero, en el fluido intestinal o en el citoplasma de las células.

Las formas iniciales se tratan con tetraciclinas y pueden curarse. En contraste, las avanzadas tienen mal pronóstico incluso tras administrar poliquimioterapia.

Enfermedad de cadenas pesadas mu

Los pacientes con este trastorno inmunoproliferativo excretan en orina

la cadena pesada de la IgM, así como grandes cantidades de cadenas ligeras kappa. Aunque el cuadro clínico es parecido a la LLC, la falta de adenopatías periféricas palpables y la presencia en la médula ósea de células plasmáticas vacuoladas la diferencian de la LLC típica.

CRIOGLOBULINEMIA

Las crioglobulinas son proteínas séricas que precipitan con el frío. Pueden ser clasificadas según su composición en crioglobulinas monoclonales (tipo 1), si están constituidas exclusivamente por una Ig monoclonal (generalmente IgM o IgG, y raramente IgA o Bence-Jones), y crioglobulinas mixtas (tipo 2), formadas por inmunocomplejos en los que el anticuerpo puede ser de naturaleza monoclonal o policlonal.

Las crioglobulinas de tipo 1 se asocian al mieloma, a la MM y a SLP, y producen síntomas de intolerancia al frío, como fenómeno de Raynaud, púrpura, urticaria a *frigore*, neuropatía, úlceras y gangrena en las extremidades.

En el caso de las crioglobulinas de tipo 2 (complejos IgM-IgG, IgG-IgG e IgA-IgG), la clínica viene determinada por la precipitación en el endotelio vascular de los complejos antígeno-anticuerpo durante la exposición al frío, que dan lugar a un síndrome de púrpura, artralgia y daño glomerular con hematuria. Estas crioglobulinas se asocian a enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso y la hepatitis crónica.

Como es obvio, la protección contra el frío y el tratamiento de la enfermedad de base son medidas inmediatas a realizar. En casos graves, la asociación de agentes alquilantes y esteroides y la plasmaféresis pueden resultar beneficiosos.

AMILOIDOSIS

Bajo el término "amiloidosis" se incluyen un conjunto de enfermedades que tienen en común el depósito extracelular de amiloide. Éste es una sustancia fibrilar que al microscopio de luz aparece como homogénea y amorfa. De color rosa con la tinción de hematoxilina-eosina, produce una birrefringencia de color verde si se tiñe con rojo Congo y se examina con luz polarizada. Su examen con microscopio electrónico demuestra una estructura de fibrillas de 600-800 nm de longitud y 50-150 nm de anchura.

Las fibrillas de amiloide están compuestas por proteínas de bajo peso molecular que precipitan en los tejidos como consecuencia de la exposición crónica a un exceso de proteína, o son productos insolubles del catabolismo de una proteína precursora. En el mecanismo patogénico interviene el plegamiento anormal de la proteína en forma de láminas beta.

En todos los tipos de amiloide, además de la proteína fibrilar específica de cada enfermedad, existe un componente común asociado o componente P (AP), que se produce en el hígado y constituye el 10% del total de la proteína depositada. La proteína fibrilar específica puede estar compuesta por los siguientes elementos:

- *Cadenas ligeras de Ig (proteína AL):* es el componente fibrilar en la amiloidosis primaria, y puede estar formado por toda la cadena ligera (habitualmente lambda) o sólo por la región variable.
- *Proteína AA:* es el componente fibrilar de la amiloidosis secundaria. La proteína AA deriva de la proteólisis de un precursor sérico denominado "A", que es un reac-

tante de fase aguda producido en el hígado en respuesta a múltiples citocinas y que circula en el suero unido a lipoproteínas de alta densidad.

- *Prealbúmina:* componente fibrilar de las amiloidosis hereditarias.
- *β_2 -microglobulina:* se deposita en la amiloidosis renal.
- *Proteína beta o A4:* se deposita en la enfermedad de Alzheimer.

Clasificación

Al menos 25 proteínas pueden formar fibrillas de amiloide. Las diferentes formas de amiloidosis se pueden clasificar según el tipo de proteína amiloidogénica (que es la más adecuada), la etiología (primaria o secundaria) y la distribución de los depósitos de amiloide, que pueden ser localizados o sistémicos. En la amiloidosis localizada, la proteína amiloidogénica se produce localmente en el tejido donde se deposita, mientras que en la amiloidosis sistémica se origina en un lugar alejado del depósito.

En la tabla IV se expone una clasificación de la amiloidosis que recoge estos conceptos.

Las proteínas AL, AA y transtiretina son las que conforman más del 80% de las amiloidosis. La amiloidosis primaria (AL), formada por cadenas ligeras lambda, es la que con más frecuencia atiende el hematólogo.

Clínica y analítica

Los signos y los síntomas se derivan del depósito de amiloide en los diferentes órganos, preferentemente en el músculo esquelético, en la cápsula articular y en los ligamentos, en el tracto gastrointestinal, en los ner-

Tabla IV. Clasificación de las amiloidosis

Tipo	Proteína fibrilar	Entidad clínica asociada
Sistémica	Cadenas ligeras de Ig (AL) AA Transtiretina β_2 -microglobulina Cademas pesadas de Ig	Discrasias de células plasmáticas Amiloidosis asociada a inflamación crónica Fiebre mediterránea familiar Amiloidosis familiar Amiloidosis cardiaca senil Amiloidosis asociada a diálisis Amiloidosis sistémica
Hereditarias	Cadena α de fibrinógeno Apolipoproteína AI y AII Lisozima	Amiloidosis familiar sistémica Amiloidosis familiar sistémica Amiloidosis familiar sistémica
Sistema nervioso central	Proteína β Proteína priónica	Enfermedad de Alzheimer Síndrome de Down Creutzfeldt-Jakob Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnio familiar fatal, kuru
Localizada	Calcitonina Prolactina Queratina Medina	Carcinoma medular de tiroides Amiloidosis pituitaria Amiloidosis cutánea Amiloidosis aórtica en ancianos

Ig: inmunoglobulina.

vios periféricos, en el corazón, en el riñón y en el hígado. La clínica, por tanto, es muy proteiforme y refleja afectación multiorgánica. Son frecuentes la debilidad, la pérdida de peso, la diarrea crónica, el síndrome de túnel carpiano, las parestesias, la hipotensión ortostática, la insuficiencia cardiaca y el síndrome nefrótico. En la exploración física es llamativa la macroglosia (fig. 3), la hepatomegalia, los edemas periféricos y la púrpura, que puede aparecer en la cara o en el cuello, en forma de efélides o con localización periorbitara. Las hemorragias a veces son secundarias a un déficit adquirido del factor X y fibrinógeno, que se une al amiloide.

Entre las alteraciones analíticas más relevantes figuran la anemia y la proteinuria. En la amiloidosis primaria se observa un pequeño pico monoclonal en el suero o en la orina de la mayoría de los pacientes, siendo más frecuente la cadena ligera lambda; no son comunes ni la infiltración de células plasmáticas ni las lesiones osteolíticas, lo que ayuda al diagnóstico diferencial con el MM.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico es histológico y depende de la demostración del depósito de amiloide en los tejidos. La biop-

Fig. 3. Amiloidosis.
Macroglosia.



sia de grasa subcutánea puede dar un buen rendimiento; también suele utilizarse la biopsia rectal o de mucosa oral y, más raramente, la biopsia renal, la hepática u otras. El componente específico del amiloide se estudia con técnicas sofisticadas como la inmunohistoquímica o la espectrometría de masas.

La afectación de los diferentes órganos debe estudiarse con parámetros analíticos específicos de los mismos. Así, la afectación renal debe investigarse mediante los niveles de creatinina en sangre y la proteinuria de 24 h. La cuantificación de troponina I y del péptido pronatriurético cerebral (pro-BNP) es muy específica de la afectación cardíaca y tiene valor pronóstico.

El tratamiento de la amiloidosis primaria se realiza con agentes alqui-

lantes y esteroides (mefalán y dexametasona). Los resultados son insatisfactorios y la muerte sobreviene en muchos casos por insuficiencia cardíaca o fallo renal con una mediana de supervivencia de 2-3 años. En pacientes con buen estado general sin afectación multiorgánica extensa (menos de tres órganos, que no incluya el corazón), se puede considerar la quimioterapia con melfalán en dosis altas y rescate con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. El tratamiento experimental con fármacos como la talidomida, la lenalidomida o el bortezomib también puede ser de utilidad en casos seleccionados.

La amiloidosis secundaria se trata corrigiendo la enfermedad de base.

PATOLOGÍA DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

***Por el Dr. J. F. Tomás,
Dr. J. M.^a Moraleda**

Introducción. Ontogenia del sistema mononuclear fagocítico. Aspectos funcionales del sistema mononuclear fagocítico. Introducción a la patología del sistema mononuclear fagocítico.

INTRODUCCIÓN

En 1924 Aschoff y Kiyona propusieron el término "sistema reticuloendotelial" (SRE) para designar a un conjunto de células que parecían tener un origen común y compartían una serie de propiedades básicas: las de desplazarse, fagocitar y destruir o almacenar sustancias extrañas. A lo largo de los años fueron incluyéndose en este sistema, no siempre de forma acertada, diversos elementos celulares, lo que dio lugar a cierto grado de confusión en la comprensión del SRE. Un mejor conocimiento de las células que se incluían en este sistema obligó a los expertos a una revisión del mismo y así, en 1969, en una reunión presidida por Van Furth, surgió la idea de agrupar todas las células mononucleadas, altamente fagocíticas, en un sistema denominado "sistema mononuclear fagocítico" (SMF). En la actualidad, bajo este término se engloba a un conjunto celular muy heterogéneo en el que se incluyen los monocitos, los macrófagos, los histiocitos y las

células dendríticas, con un papel central tanto en la inmunidad innata y adquirida contra los patógenos como en el proceso inflamatorio.

ONTOGENIA DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

El SMF se genera a partir de las células madre pluripotentes de la médula ósea, que sufre varios estados intermedios de diferenciación hasta llegar al monocito, que alcanza el torrente circulatorio para pasar a los tejidos, donde se transforma en los macrófagos residentes de los tejidos y en células presentadoras de antígeno (CPA) o dendríticas (CD), respectivamente. Pese a que esta visión del monocito como célula central en la ontogenia del SMF es aún aceptada, hoy sabemos que los macrófagos y las CD tienen una gran heterogeneidad en relación con su origen, fenotipo, localización tisular, potencial proliferativo y funciones. Así, los macrófagos y las CD pueden dividirse en tres grandes grupos:

- Células de Langerhans de la epidermis y la microglia (macrófagos del sistema nervioso central).
- CD convencionales (reguladores de la respuesta inmune).
- Células derivadas de los monocitos sanguíneos, en respuesta a la inflamación o la infección.

La gran mayoría de estas células tienen un precursor medular común conocido como "progenitor de las células macrofágicas-dendríticas" (pCMD), que comparte marcadores fenotípicos con los progenitores granulomonocíticos (unidad formadora de colonias [UFC] granulomonocítica), como CD34 y CD16, pero que expresan específicamente el receptor para el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), CD115, y el receptor de la quimiocina CX3CR1.

Bajo el término "células dendríticas" identificamos hoy un grupo de células caracterizadas por su función de célula accesoria presentadora de antígeno con una morfología caracterizada por un aspecto interdigitante, con presencia en muchos tejidos, como la piel, los ganglios linfáticos, el pulmón o el intestino, y un enorme poder para estimular linfocitos T nativos, así como linfocitos B, células *natural killer* (NK) y linfocitos T tipo NK. Funcionalmente están especializadas en atrapar, transportar, procesar y presentar antígenos a otras células del sistema inmunitario. Además del pCMD previamente expuesto, también se admite que las CD pueden tener su origen en un precursor hematopoyético de línea mielóide, desde el que derivarían tanto los monocitos como los precursores de las pCD. Estos pCD se agrupan en dos grandes poblaciones: los precursores mieloides de CD (pCD mieloides) y los

precursores plasmocitoides de CD (pCD plasmocitoides). Los primeros se caracterizan por presentar marcadores mieloides como CD11b, CD11c, CD13, CD14 y CD33. Por el contrario, los pCD plasmocitoides presentan ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la cadena alfa del receptor de célula T, y producen grandes cantidades de interferón. Junto a estas CD de origen hematopoyético de la línea primitiva del SMF, se han descrito otras, como las CD foliculares o las células del retículo fibroblástico cuyo origen podrían ser células madre mesenquimales. Estas células expresan actina y queratina (fig. 1)

El tiempo que transcurre desde la formación de los primeros precursores monocíticos a los monocitos en la médula ósea es de unos 6 días. Los monocitos pueden permanecer en la médula ósea hasta 1 día, pero enseguida alcanzan la sangre periférica, ya que, a diferencia de lo que sucede en los granulocitos, no existe un *pool* medular de monocitos. Un adulto sano produce alrededor de $9,5 \times 10^8$ monocitos diarios. En la sangre periférica permanecen poco tiempo (2-3 días) y, por diapédesis, emigran a los tejidos, donde se transforman en macrófagos con funciones especializadas adaptadas para lugares anatómicos específicos. Diversos estudios, especialmente en sujetos que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea alogénico, han demostrado el origen monocitario de los siguientes elementos celulares: células de Langerhans de la piel, macrófagos alveolar e intersticial del pulmón, macrófagos del riñón y glándulas endocrinas, células de Kupffer hepáticas, macrófagos de los ganglios, del bazo, de las serosas (peritoneal y pleural) y la de médula ósea, la microglía del sistema nervioso central, los

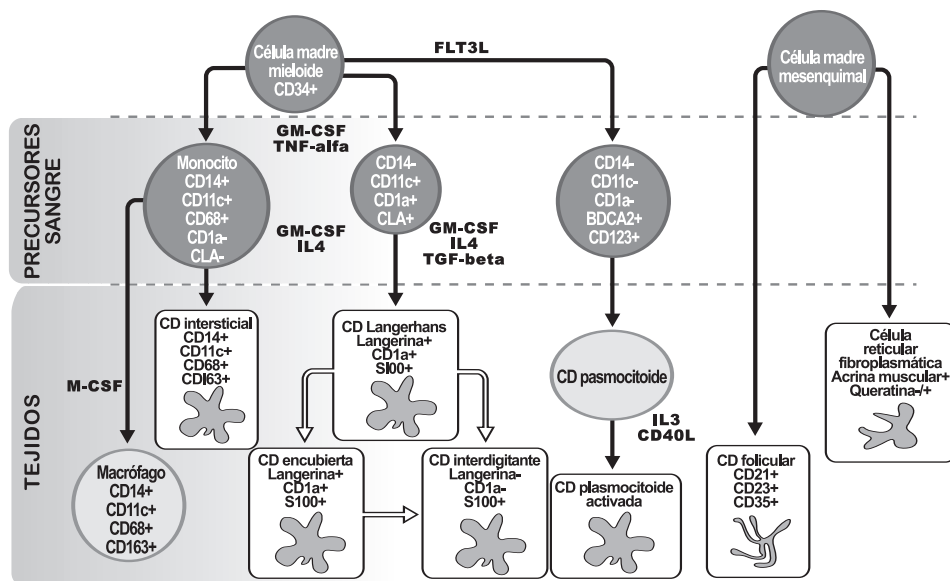


Fig. 1. Origen común de macrófagos y células dendríticas (CD) de un precursor hematopoyético frente a un origen diferente de las CD foliculares.

histiocitos del tejido conectivo y los osteoclastos (tabla I).

La producción de las células del SMF está autorregulada de acuerdo a las necesidades periféricas. Así, en respuesta a un estímulo antigénico, a las endotoxinas bacterianas o a la inflamación, el macrófago tisular libera factores de crecimiento (M-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]), que estimulan la producción monocitaria. También liberan interleucina (IL) 1 y factor de necrosis tumoral (TNF), que de forma indirecta provocan la liberación de GM-CSF y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) por los fibroblastos y las células endoteliales. Estos mismos estímulos y la liberación de quimiocinas locales (CCL2, CCL7) determinan la emigración desde la médula a los tejidos.

La identificación de las células de SMF puede realizarse, además de por la morfología convencional, por medio de tinciones citoquímicas pero, sobre todo, mediante la detección por citometría de flujo de antígenos de superficie, que permite discriminar los diferentes subtipos celulares (tabla II).

ASPECTOS FUNCIONALES DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

La gran capacidad fagocítica, metabólica y secretora de los macrófagos hacen de esta célula un pilar fundamental en una sorprendente diversidad de funciones en la homeostasia corporal. De entre ellas cabe destacar su función de defensa contra la infección; el aclaramiento de células viejas y produc-

Tabla I. Células del sistema mononuclear fagocítico

- Médula ósea
 - Monoblasto
 - Promonocito
 - Monocito
 - Células precursoras dendríticas
- Sangre periférica
 - Monocitos
- Tejidos
 - Médula ósea (macrófagos y osteoclastos)
 - Macrófagos intestinales
 - Sistema nervioso central (microglía)
 - Hígado (células de Kupffer)
 - Pulmón (células intersticiales y alveolares)
 - Ganglio linfático (células dendríticas interdigitantes, células dendríticas intersticiales, células dendríticas foliculares)
 - Piel (células de Langerhans)
 - Macrófagos esplénicos
 - Macrófagos sinoviales (células de tipo A)
 - Macrófagos del riñón
 - Macrófagos de la leche
 - Macrófagos del aparato reproductor (testículo y ovario)
 - Macrófagos de las serosas (peritoneo, pleura)

tos de desecho, su función como mediador de la respuesta inflamatoria, y su papel en la respuesta inmune. Para desarrollar estas funciones tan variadas, el SMF posee un amplio rango de receptores de superficie, los cuales se exponen en la tabla III.

Activación de macrófagos

Un paso fundamental dentro del funcionalismo del macrófago son los fenómenos responsables de su activación, que transforman al macrófago en reposo de los tejidos periféricos en una célula muy activa capaz de desarrollar las propiedades funcionales de este sistema celular. Dicha activación está

mediada por distintas citocinas liberadas por los linfocitos T, fundamentalmente el interferón (IFN) gamma y el factor estimulante de colonias granulocito-monocito (GM-CSF). Las consecuencias principales de la activación de los macrófagos son:

- Aumento de la actividad microbicida.
- Aumento de quimiotactismo.
- Aumento de actividad fagocítica de partículas y de pinocitosis.
- Aumento de expresión de antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II.
- Aumento del número de receptores para el fragmento cristalizante

Tabla II. Marcadores inmunofenotípicos de las células del sistema mononuclear fagocítico

	CL	CDI	CDF	CDP	Mac	CDID
HLA clase II	+c	++s	-	+	+	+/-
Receptores Fc	-	-	+	-	+	-
CD1a	++	-	-	-	-	-
CD4	+	+	+	+	+	+/-
CD21	-	-	++	-	-	-
CD35	-	-	++	-	-	-
CD68	+/-	+/-	-	++	++	+
CD123	-	-	-	++	-	-
CD163	-	-	-	-	++	-
Factor XIIIa	-	-	+/-	-	-	++
Fascina	-	++	+/>++	-	-/+	+
Langerina	++	-	-	-	-	-
Lisozima	+/-	-	-	-	+	-
S100	++	++	+/-	-	+/-	+/-
TLC1	--	-	-	+	-	-

CL: célula de Langerhans; CDI: célula dendrítica interdigitante; CDF: célula dendrítica folicular; CDP: célula dendrítica plasmocitoide; Mac: macrófago; CDID: célula dendrítica intersticial/dérmica.

Tabla III. Receptores de superficie de las células del sistema mononuclear fagocítico

- Receptores para el fragmento cristalizante (Fc) de las inmunoglobulinas
- Receptores para el complemento (C3b, C3bi, C5a, C1q)
- Receptores para citocinas y factores de crecimiento (MIF, MAF, LIF, IL-1, IL-2, IL-3 y IL-4; IFN, GM-CSF, M-CSF)
- Receptores tipo Toll (TLR), HSP, CD1, etc.
- Receptores hormonales (insulina, esteroides, angiotensina)
- Receptores de péptidos (H1, H2, 5HT, endorfinas, vitamina D)
- Receptores de transferrina, lactoferrina y lipoproteínas
- Receptores para factores de coagulación y anticoagulantes
- Otros (laminina, fibronectina, agonistas colinérgicos, etc.)

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; HSP: proteínas de shock térmico; IFN: interferón; IL: interleucina; LIF: factor inhibidor de leucemia; M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos; MAF: factor activador de los macrófagos; MIF: factor inhibidor de macrófagos.

(Fc) de las inmunoglobulinas (Ig) y para el C3.

- Liberación de diversas citocinas (IL-1, TNF, IFN- α e IFN- β), de activadores de la fibrinólisis, prostaglandinas, etc.

Función antimicrobiana

Los macrófagos activados son células efectoras fundamentales para eliminar determinados microorganismos, como micobacterias, *Toxoplasma*, *Leishmania* y algunos hongos. Una vez fagocitados, la muerte intracelular se produce por mecanismos similares (generación de especies reactivas de oxígeno y ácido hipocloroso) a los que acontecen en los neutrófilos. Sin embargo, la capacidad microbicida de los macrófagos depende en parte de su activación mediada por linfocitos T. De ahí que, en ocasiones, algunos microorganismos sean capaces de sobrevivir e incluso multiplicarse en el interior del macrófago, generando como respuesta la fusión de los mismos (células gigantes) y la aparición de los característicos granulomas.

Función de aclaramiento

Los macrófagos se encargan de retirar de la circulación los hematíes viejos y células apoptóticas, proteínas desnaturalizadas, lípidos, sustancias tóxicas y agentes extraños al organismo.

Función mediadora de la respuesta inflamatoria

Una vez en el foco inflamatorio, merced a su capacidad de emigración y quimiotaxis, los monocitos secretan una importante cantidad de citocinas, que son en gran parte responsables del desarrollo y de la regulación de la res-

ta inflamatoria. Entre ellas, la IL-1 y el TNF- α adquieren una particular relevancia, ya que son responsables de la estimulación de la síntesis hepática de los reactantes de fase aguda (fibrinógeno, haptoglobina, proteína C reactiva, etc.), secreción de prostaglandinas, quimiotaxis y activación de neutrófilos, secreción de múltiples factores de crecimiento, acción pirógena, somnolencia, anorexia, proteólisis muscular, etc. En este sentido, se considera que las células del SMF son un componente clave de la inflamación y que contribuyen de manera notable a la patogenia de las enfermedades inflamatorias, incluyendo la arteriosclerosis.

Función inmunológica

La participación del SMF en la respuesta inmune específica presenta un doble aspecto, un papel inductor y otro modulador, que lleva a cabo el macrófago/CD a través de las siguientes actividades:

- El material antigénico es fagocitado y procesado en fragmentos más pequeños por varios grupos celulares especializados que se denominan genéricamente "células presentadoras de antígeno", entre las que destacan las CD y los macrófagos. Una vez procesado, el fragmento antigénico se muestra de forma restrictiva, esto es, en unión de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) a los linfocitos T. La captación del antígeno por la CPA se ve favorecida por la opsonización del mismo con anticuerpos y/o complemento, moléculas para las cuales posee receptores específicos en su superficie Fc y C3.
- Las CPA liberan distintas citocinas que modulan y amplifican la res-

puesta inmune, como son la IL-1, el TNF, la IL-6, la IL-10 y algunos IFN y factores de crecimiento hematopoyético (fig. 2).

Las funciones de las CD en la respuesta inmune adquirida son múltiples y se están investigando aún, aunque ya sabemos que su papel es crítico en la iniciación de la respuesta inmune como CPA, así como en el manteni-

miento de la tolerancia a lo propio y en la vigilancia inmune antitumoral.

INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

Existen un gran número de procesos patológicos que implican una alteración del SMF y que comprenden

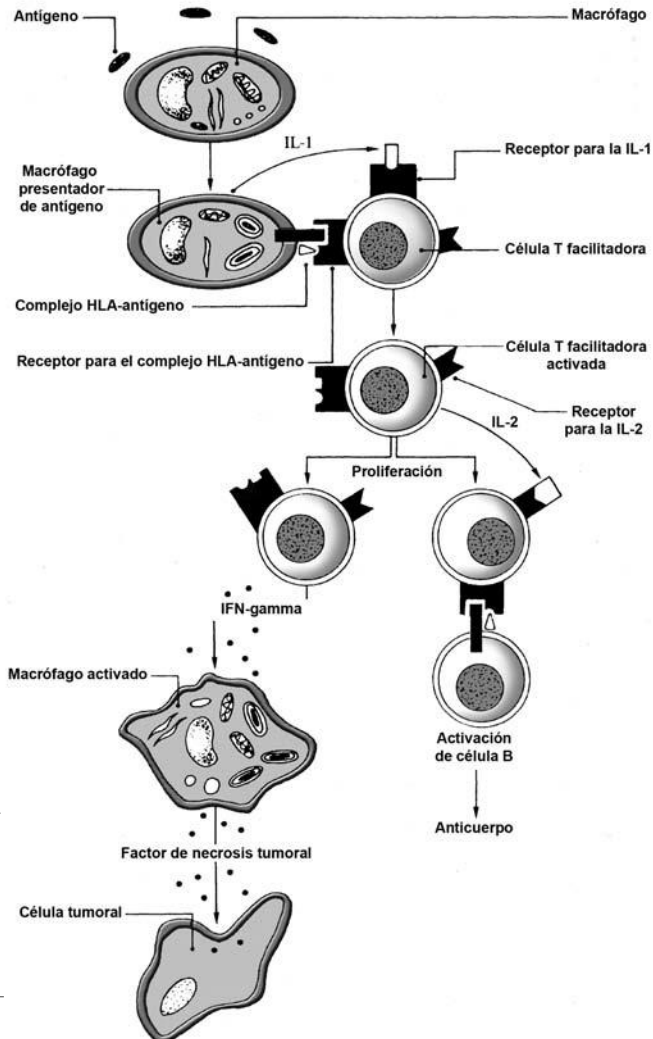


Fig. 2. Función inmunológica de los macrófagos y de las células presentadoras de antígeno.
HLA: antígenos leucocitarios humanos;
IFN: interferón;
IL: interleucina.

desde situaciones donde lo fundamental es una proliferación reactiva benigna, hasta procesos francamente neoplásicos, pasando por las enfermedades de depósito o tesarismóticas (tabla IV). Dada su heterogeneidad y teniendo en cuenta que muchas de ellas son estudiadas en otras partes de esta obra, vamos a incluir en el presente capítulo las enfermedades con mayor relevancia clínica que no han sido consideradas previamente.

Linfohistiocitosis hemofagocítica

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es una enfermedad con riesgo vital que se caracteriza por una inflamación exagerada y descontrolada en pacientes con deficiencias inmunitarias congénitas o adquiridas.

La LHH ocurre en todas las edades. No se trata de una enfermedad única, sino que puede encontrarse asociada a una gran variedad de condiciones tanto genéticas como adquiridas (tabla IV). El episodio patogénico fundamental es la ausencia o alteración de la función de las NK y de los linfocitos T citotóxicos.

El cuadro clínico se identifica con la tríada fiebre prolongada, esplenomegalia y citopenias. También es común la presencia de adenopatías, ictericia y síntomas neurológicos, como parálisis de pares craneales o convulsiones.

Entre los hallazgos de laboratorio se encuentran los siguientes:

- Citopenias.
- Aumento de los triglicéridos.
- Aumento de la ferritina.
- Disminución del fibrinógeno.
- Aumento del receptor soluble de la IL-2 (sCD25).

- Aumento de la bilirrubina y las transaminasas.
- Alteración funcional de las células NK.

La hemofagocitosis, responsable de las citopenias, se presenta en grado variable, y está presente en una minoría de casos al inicio de la enfermedad, pero se va desarrollando a medida que ésta progresa.

Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar

Se inicia durante el primer año de vida en la mayoría de los niños afectados (1 de cada 50.000 nacimientos). La herencia es autosómica recesiva, y en su fisiopatología subyace una disfunción en las células NK. Recientemente se han descrito alteraciones genéticas en diferentes cromosomas (9, 10 y otros), que afectan a genes que codifican proteínas como las perforinas, las granzimas y otras serinproteasas, que son los elementos fundamentales de los gránulos citolíticos de las células NK y los linfocitos T citotóxicos, y que explican la patogenia de esta enfermedad.

Tras un pequeño intervalo libre de síntomas tras el nacimiento, la clínica de la LHH familiar se caracteriza por un cuadro febril, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, afectación del sistema nervioso central y evolución rápidamente fatal. Puede demostrarse pancitopenia periférica, hipofibrinogenemia y aumento de triglicéridos, betalipoproteínas y ferritina sérica. El examen histológico revela una infiltración difusa por histiocitos atípicos y fenómenos de hemofagocitosis. El líquido cefalorraquídeo muestra hiperproteínorraquia y aumento de células mononucleadas.

El tratamiento inicial se realiza con etopósido y dexametasona, y en

Tabla IV. Enfermedades del sistema mononuclear fagocítico

- Enfermedades con comportamiento biológico diverso:
 - De macrófagos:
 - Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH):
 - LHH genética:
 - LHH familiar (enfermedad de Farquhar)
 - Síndromes de inmunodeficiencia:
 - Síndrome de Chédiak-Higashi
 - Síndrome de Griscelli
 - Síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X
 - LHH adquirida:
 - Agentes exógenos (infecciones, toxinas):
 - Síndrome hemofagocítico asociado a infecciones
 - Agentes endógenos (daño tisular, productos metabólicos)
 - Enfermedades reumáticas:
 - Síndrome de activación macrofágica
 - Neoplasias
 - Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (Rosai-Dorfman)
 - Histiocitoma solitario con fenotipo macrofágico
 - De células dendríticas:
 - Histiocitosis de células de Langerhans
 - Procesos secundarios de células dendríticas
 - Xantogranuloma juvenil y trastornos relacionados
 - Histiocitoma solitario de diferentes fenotipos de células dendríticas
- Enfermedades malignas:
 - De monocitos:
 - Leucemias monocíticas
 - Sarcoma monocítico extramedular
 - De células dendríticas:
 - Sarcoma de células de Langerhans
 - Sarcoma de células dendríticas interdigitantes
 - Sarcoma de células dendríticas foliculares
 - De macrófagos:
 - Sarcoma histiocítico
- Enfermedades de depósito o acumulativas (tesaurismosis):
 - Enfermedad de Gaucher
 - Enfermedad de Niemann-Pick
 - Enfermedad de Fabry

ocasiones con ciclosporina A, pero la terapia de elección es el trasplante de médula ósea alogénico.

Linfohistiocitosis hemofagocítica adquirida

Este cuadro de hiperinflamación reactiva puede ser desencadenado por diferentes etiologías infecciosas, metabólicas, autoinmunes y neoplásicas (tabla IV). La variedad más importante, por su mayor frecuencia es la LHH asociada a infecciones del grupo herpes, particularmente al virus de Epstein-Barr. La importancia que posee el reconocimiento de este síndrome es el de diferenciarlo de la patología histiocítica maligna, ya que el pronóstico y el tratamiento son diferentes.

Las características clínicas del proceso son debidas a un aumento de la respuesta inflamatoria, secundarias a la secreción exagerada de citocinas proinflamatorias como el IFN- α , TNF- α , IL-6, IL10, IL-12 y el M-CSF. Estos mediadores son secretados por los linfocitos T y los histiocitos activados que infiltran todos los tejidos, y pueden culminar en la necrosis tisular y en el fallo orgánico. Estas citocinas son también responsables de la activación macrofá-

gica con la subsiguiente hemofagocitosis, así como del desarrollo de los marcadores de laboratorio típicos de la enfermedad. Pese a la expansión excesiva y a la activación de las células citotóxicas, también se observa una alteración funcional de las células NK y de los linfocitos citotóxicos.

La clínica inicial de estos síndromes es variable, pero progresivamente se desarrolla fiebre elevada, afectación importante del estado general, hepatoesplenomegalia, erupción cutánea y ocasional infiltrado pulmonar bilateral. Biológicamente, destaca un grado variable de pancitopenia periférica, anomalías en las pruebas de función hepática y de hemostasia, con incremento de los reactantes de fase aguda. El estudio de la biopsia medular muestra abundantes histiocitos fagocitando hematíes, leucocitos y plaquetas, un fenómeno llamado "hemofagocitosis" (fig. 3), que también se observan en los ganglios linfáticos, sobre todo en los sinusoides y en la zona paracortical.

El diagnóstico se basa en la clínica y en los criterios de laboratorio expuestos previamente.

La evolución es variable, y en raras ocasiones la histiocitosis se resuelve al

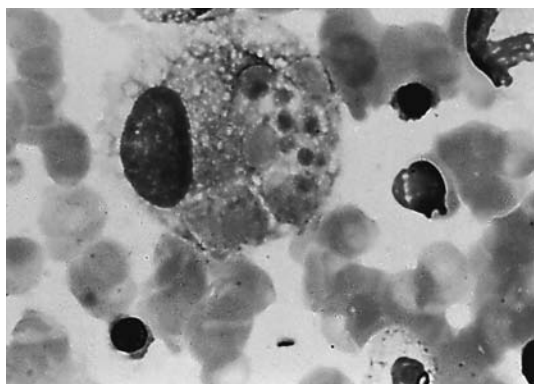


Fig. 3. Hemofagocitosis. Macrófago con plaquetas y hematíes fagocitados en su citoplasma.

pasar la infección. Sin embargo, en la mayoría de los casos el cuadro progresa y el tratamiento antiinfeccioso no suele ser suficiente para su resolución (la leishmaniasis en tratamiento con anfotericina B es una excepción).

El tratamiento se dirige a controlar la inflamación exagerada y a eliminar las CPA infectadas que promueven la activación de los linfocitos T patológicos.

La hiperinflamación se trata con esteroides, que son linfocitotóxicos, e inhiben la expresión de citocinas y la diferenciación de las CD. Se emplea la dexametasona, que atraviesa la barrera hematoencefálica. También puede utilizarse la ciclosporina A y las gammaglobulinas inespecíficas. El etopósido tiene una alta actividad frente a los monocitos y los histiocitos, e inhibe la síntesis de antígenos nucleares de Epstein-Barr (EBNA).

En general, el tratamiento se comienza con esteroides e infusiones de gammaglobulinas pero, si los síntomas clínicos progresan, debe emplearse la combinación de etopósido, dexametasona y ciclosporina A.

Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

En 1969, Rosai y Dorfman describieron una enfermedad autolimitada, caracterizada por la aparición de grandes adenopatías de evolución prolongada, sin apenas repercusión sistémica y con buen pronóstico clínico. La etiología es desconocida y, aunque se ha involucrado la infección por el herpesvirus tipo 6 como agente etiológico en algunos casos, lo único evidente es que el trastorno aparece como consecuencia

de una respuesta inmunológica aberrante.

La histiocitosis sinusal es un proceso infrecuente, con una mayor incidencia en jóvenes en torno a los 20 años y en sujetos de raza negra. Suele cursar con fiebre y mazacotes adenopáticos indoloros, especialmente en las regiones laterocervicales y supraclaviculares. La afectación de los territorios submandibulares y mentonianos configura un típico cuello proconsular. Las adenopatías axilares e inguinales suelen ser menos constantes y prominentes (50% de los casos), y desaparecen espontáneamente en el transcurso de 9-18 meses. Puede observarse hepatoesplenomegalia o incluso infiltración de otros órganos extraganglionares.

El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con diversos síndromes linfoproliferativos malignos, pero el curso clínico y el examen histológico resultan definitivos. Es de destacar que, en su última clasificación de tumores del sistema hematopoyético y linfoide, la Organización Mundial de la Salud (OMS) no haya incluido la enfermedad de Rosai-Dorfman dentro de ellos.

Casi constantemente existe un incremento de la velocidad de sedimentación globular. Son también frecuentes la anemia, la leucocitosis neutrofilica y la hipergammaglobulinemia policlonal, a expensas de la IgG. Se ha descrito, asimismo, la presencia de diversos autoanticuerpos.

Anatomía patológica

Macroscópicamente, los ganglios son de consistencia dura y forman mazacotes, que al corte muestran abundante fibrosis capsular y pericapsular. Microscópicamente, destaca una infiltración de los senos ganglionares por histiocitos de aspecto normal, en cuyo

interior hay fagocitados gran cantidad de linfocitos y hematíes. Este fenómeno de linfocitos que se observan dentro de las células hemofagocíticas se conoce como "emperipolesis". No se ven eosinófilos y abundan las células plasmáticas. Los histiocitos proliferantes tienen propiedades que comparten con los macrófagos y con las células interdigitantes, que son positivas para S-100, pero a diferencia de las células tipo Langerhans carecen de granulos de Birbeck.

La evolución es benigna, con resoluciones espontáneas o persistencia variable del cuadro ganglionar sin apenas repercusión sistémica. Algunos pacientes se benefician temporalmente de un tratamiento con agentes antiinflamatorios o esteroides en dosis bajas. Los agentes antivirales pueden provocar drásticas respuestas en un subgrupo de pacientes.

Histiocitosis de células de Langerhans. Histiocitosis X

Bajo el término "histiocitosis de células de Langerhans" se agrupan diversas formas clínicas de un único proceso patológico caracterizado por una proliferación monoclonal de células de Langerhans. Dichas células son CD ubicadas en la epidermis, en la mucosa, en los ganglios linfáticos, en el timo y en el bazo con origen en un precursor hematopoyético y forman parte del SMF. La denominación de "histiocitosis X" fue acuñada por Lichtenstein en 1953, que hizo notar la existencia de un sustrato patológico común para tres entidades clínicamente diferentes: el granuloma eosinófilo o forma localizada; la enfermedad de Hand-Shüller-Christian o forma generalizada de evolución crónica; y la enfermedad de Letterer-Siwe o forma generalizada de curso agudo.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida y aún no está claro si se trata de una proliferación clonal reactiva o de carácter neoplásico. Su evolución es muy variable, desde trastornos aparentemente inflamatorios con remisiones espontáneas hasta formas invasivas y fatales.

Anatomía patológica

El elemento patognomónico cuya presencia en la biopsia del tejido afectado se debe demostrar para alcanzar el diagnóstico es la célula de Langerhans. Estas células son de gran tamaño y tienen un núcleo reniforme que posee una incisure central, lo que les da un aspecto en grano de café. El citoplasma es amplio y muestra una eosinofilia homogénea. Al microscopio electrónico, las células de Langerhans presentan unas estructuras en forma de raqueta, únicas de este tipo de células, que se conocen como "gránulos de Birbeck" o "cuerpos X". Por inmunohistoquímica, las células de Langerhans expresan positividad para CD1a, para la subunidad beta de la proteína S-100 y para langerina (tabla II).

La lesión histológica de la histiocitosis X varía, dependiendo del momento de su evolución. En un principio se trata de lesiones con abundantes células de Langerhans y un infiltrado acompañante variable de linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas (patrón proliferativo). En una fase posterior disminuyen las células de Langerhans y el infiltrado celular acompañante es mayor, pero sobre todo destaca la presencia de abundantes macrófagos con un citoplasma espumoso y vacuolado que dan un patrón fibroxantomatoso. Finalmente, aparecen auténticos granu-

lomas con células gigantes multinucleadas, ausencia de células de Langerhans y un infiltrado celular polimorfo compuesto por linfocitos eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas (patrón granulomatoso).

Características clínicas generales de las histiocitosis X

Las histiocitosis de células de Langerhans son enfermedades raras (3-7 casos/por cada millón de habitantes), que pueden presentarse en cualquier grupo de edad y en ambos sexos. Los síntomas y los signos observados derivan de la infiltración de células de Langerhans, que comprimen y desplazan a los tejidos normales, y pueden causar la destrucción de los mismos. Los principales órganos y tejidos afectados son:

- **Hueso:** el granuloma eosinófilo solitario es una forma común de enfermedad que puede permanecer mucho tiempo sin descubrirse, siendo, en ocasiones, un hallazgo radiológico casual. Los huesos más afectados son los del cráneo, donde típicamente se observan grandes lesiones osteolíticas sin reborde esclerótico. Otras localizaciones habituales son el fémur, la escápula, las costillas, la pelvis, la mandíbula y las vértebras, especialmente las cervicales, si bien cualquier hueso del organismo puede verse afectado. Clínicamente, las formas óseas localizadas pueden ser asintomáticas, mostrar dolor local o, si se trata de lesiones vertebrales, comprometer la función de la médula espinal. Las manifestaciones generales son infrecuentes, y algunas veces se demuestra

leucocitosis y velocidad de sedimentación elevada.

- **Cerebro:** las lesiones óseas del cráneo pueden, algunas veces, extenderse localmente y alcanzar la sustancia gris cerebral. En las formas diseminadas de histiocitosis X, la afectación cerebral es relativamente frecuente. Clínicamente, se manifiesta con cefalea, exoftalmos, crisis comiciales, vértigo, ataxia, síndrome cerebeloso, paresias y clonus.
- **Manifestaciones endocrinas:** la diabetes insípida es una manifestación frecuente en las formas sistémicas, fundamentalmente en niños. Se trata de una diabetes insípida neurógena que cursa con poliuria y polidipsia, ocasionada por una infiltración del hipotálamo y de la hipófisis posterior, cuyas anomalías se corrigen con la administración de hormona anti-diurética. La masa inflamatoria se identifica mediante resonancia magnética. Cuando la afectación se produce antes de la adolescencia, existe un retraso en el crecimiento por déficit de la hormona del crecimiento, así como en la pubertad, con un hipogonadismo hipogonadotrófico. En alguna ocasión se han comprobado granulomas tiroideos.
- **Manifestaciones pulmonares:** la afectación pulmonar puede suceder de forma aislada o en el contexto de formas sistémicas. La forma aislada suele presentarse en adultos jóvenes o de mediana edad como una neumopatía intersticial con tos no productiva, disnea y sibilancias, cuyo diagnóstico precisa una biopsia pulmonar. Radiológicamente, el patrón puede comprender desde una

forma micronodular hasta la presencia de grandes quistes. El neumotórax es una complicación frecuente. El lavado broncoalveolar puede mostrar células de Langerhans positivas para CD1. Estas formas no tienen mal pronóstico y algunos autores aconsejan la abstención terapéutica en los pacientes asintomáticos. No obstante, muchas veces los cuadros progresan y son frecuentes las sobreinfecciones, especialmente las fúngicas. Se ha descrito una frecuente asociación con el cáncer de pulmón.

Cuando la afectación pulmonar forma parte de formas sistémicas agudas de la infancia (Letterer-Siwe), el compromiso pulmonar es mucho mayor y el pronóstico empeora.

- **Manifestaciones hepáticas:** la afectación hepática ocurre en las formas sistémicas de histiocitosis X, en la que la hepatomegalia es frecuente, como reflejo de la infiltración histiocítica del hígado. Además, algunos pacientes desarrollan una colestasis prolongada, motivada por una fibrosis de las vías biliares, similar a la que se encuentra en la colangitis esclerosante.
- **Manifestaciones gastrointestinales:** la más común es la diarrea, secundaria a un cuadro de malabsorción, como consecuencia de la infiltración histiocitaria de la lámina propia.
- **Manifestaciones cutáneas:** las lesiones de la piel no son raras en los pacientes con histiocitosis X. Aunque pueden producirse en forma de una placa nodular solitaria, generalmente se trata de una erupción maculocostrosa en el tronco y, característicamente, en

las zonas retroauriculares, las axilas, la fosa antecubital, las manos y los pies, parecida a una dermatitis seborreica, pustular o nodular.

- **Manifestaciones hematológicas:** sucede en las formas diseminadas, y se presentan como citopenias como reflejo de hiperesplenismo, infiltración medular o de ambos. Implica un mal pronóstico. Algunos pacientes desarrollan también adenopatías.
- **Manifestaciones óticas:** la afectación auditiva sucede hasta en el 20% de los casos en las formas sistémicas de histiocitosis X, a modo de una otitis media que no responde a la terapéutica habitual. No es infrecuente la formación de colesteatomas o mastoiditis.

Según el curso clínico y el grado de afectación, se consideran tres formas de histiocitosis X:

- **Granuloma eosinófilo:** es la forma más común (60-80%) y menos grave de histiocitosis X. Es una enfermedad autolimitada con un curso crónico. Afecta generalmente a niños de 5 a 10 años y a jóvenes menores de 30 años. Las localizaciones principales son los huesos planos (sobre todo el cráneo) y el pulmón, generalmente en varones jóvenes (4:1), con un patrón radiológico reticulonodular, siendo frecuente que se produzcan neumotórax de repetición. El estado general está conservado.
- **Enfermedad de Hand-Schüller Christian:** la frecuencia de esta forma de histiocitosis es intermedia entre las otras dos (15-40%). Es una enfermedad que afecta principalmente a niños de entre 2 y 6 años, pero también a jóve-

nes y adultos. La clásica tríada de lesiones osteolíticas, exoftalmos y diabetes insípida es infrecuente (10%), y pueden afectarse muy distintos órganos en el curso de la enfermedad: hígado, bazo, pulmón, oído, timo, etc. El curso es crónico, y la enfermedad produce una elevada morbilidad, siendo tanto más grave cuanto más joven es el paciente y más diseminadas están las lesiones. El desarrollo de otitis crónica media debido a la afectación mastoidea y de la zona petrosa del hueso temporal es otro hallazgo en muchos pacientes.

- *Enfermedad de Letterer-Siwe*: incide sobre todo en lactantes y niños de 1-2 años, y es la forma más invasiva con un curso agudo o subagudo. Constituye el 10% del total de histiocitosis X. Suele iniciarse en forma de un proceso febril con mal estado general y lesiones cutáneas generalizadas. Asimismo, se demuestran adenopatías, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, citopenias periféricas, y un compromiso variable de otros órganos y sistemas. La evolución es casi siempre fatal, si bien se han conseguido algunas remisiones con quimioterapia.

Tratamiento

La elección del tratamiento se basa en la estratificación clínica según la enfermedad afecte a un solo órgano o tejido de manera unifocal o multifocal, o a dos o más órganos o sistemas (multisistémica). El tratamiento de las formas localizadas se basa en la cirugía, los esteroides tópicos y la radioterapia; en las multisistémicas se emplea quimioterapia.

Las formas locales (granuloma eosinófilo) suelen beneficiarse de un curetaje local y de radioterapia en dosis bajas. La irradiación es obligada cuando las lesiones se sitúan en las vértebras cervicales y en el fémur para evitar las fracturas patológicas. Conviene realizar un seguimiento durante los 2 años siguientes para descartar la presencia de nuevas lesiones.

Las formas pulmonares se tratan inicialmente con esteroides. Es obligatoria la abstinencia de tabaco en los pacientes fumadores.

Las formas multisistémicas precisan tratamiento con quimioterapia, y los fármacos clave son la vinblastina, el etopósido (VP-16) y los esteroides. En los pacientes de peor pronóstico, como los que tienen afectación de órganos de riesgo (hígado, bazo, pulmón, médula ósea), se emplean combinaciones intensivas de vinblastina y etopósido durante 6 meses. En aquellos que recaen tras la quimioterapia, se emplea la 2-clorodeoxiadenosina (2-CDA) en combinación con la citarabina. También se ha ensayado con éxito el trasplante de médula ósea alogénica, aunque de forma experimental.

Sarcoma de células de Langerhans

Es una enfermedad rara que incide en sujetos de cualquier edad. Clínicamente, destaca la presentación aguda de un cuadro sistémico con fiebre alta, astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración profusa, dolor óseo y exantema, probablemente en relación con las sustancias liberadas por los histiocitos proliferantes, fundamentalmente IL-1 y TNF- α . La participación ganglionar, ósea y pulmonar es frecuente, así como las organomegalias (hepatoes-

plomegalia). En algunos casos se aprecia infiltración cutánea y no es rara la presencia de ictericia.

Esta entidad se caracteriza por una infiltración de células de Langerhans atípicas, de morfología claramente maligna, con núcleos hiper cromáticos y nucléolos prominentes, y un alto índice mitótico. En la microscopia electrónica se aprecian los gránulos de Birbeck, y en el estudio inmunohistológico hay positividad focal para CD1a y S-100, y en algunos casos para CD68, CD45 y lisozima (tabla II).

El diagnóstico diferencial se plantea con otros procesos histiocitarios, debiéndose descartar, en primer lugar, las formas reactivas, así como las hemopatías malignas en las que las organomegalias son prominentes, como algunos linfomas y otros síndromes linfoproliferativos. Los estudios histológicos e inmunofenotípicos son claves para el diagnóstico diferencial.

El tratamiento se basa en poliquimioterapia combinada con algún esquema similar a los utilizados en los linfomas de alto grado. También debe plantearse el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos si la respuesta no es adecuada.

Sarcoma (linfoma) histiocítico

El sarcoma histiocítico, previamente llamado "linfoma histiocítico", es una neoplasia muy infrecuente (menos del 1% del total de linfomas no Hodgkinianos) compuesta por células con características morfológicas e inmunofenotípicas de histiocitos tisulares maduros que infiltran los ganglios linfáticos y tejidos extraganglionares como la piel y el tracto gastrointestinal. La OMS, en su última clasificación de neoplasias, lo nombra como "sarco-

ma histiocítico" para evitar su confusión con los verdaderos linfomas como neoplasias de estirpe linfoide.

Histiológicamente, los ganglios se hallan infiltrados por una proliferación histiocitaria atípica, que puede adoptar un patrón difuso o nodular, con existencia de fenómenos moderados de eritrofagocitosis y ocasional presencia de células gigantes. Los datos de atipia comprenden irregularidades nucleares, multinuclearidad y abundantes mitosis. La médula ósea también se infiltra con frecuencia, y existe poca o nula hemofagocitosis. En el bazo, los histiocitos atípicos infiltran la pulpa roja, y en el hígado, los espacios porta y los sinusoides.

La clínica es progresiva con fiebre, sudación, mal estado general y pérdida de peso. La afectación extraganglionar es frecuente (cutánea, intestinal, pulmonar y ósea en forma de lesiones osteolíticas).

El diagnóstico se basa en el estudio histológico e inmunohistoquímico, que debe demostrar la naturaleza histiocítica de las células malignas, que habitualmente son inmunorreactivas para CD45, CD163, CD68 y lisozima (tabla II). Es necesario excluir otras neoplasias linfoides, particularmente los linfomas anaplásicos y epiteliales, y las histiocitosis reactivas.

Su tratamiento se basa en esquemas de poliquimioterapia combinada similares a los utilizados en los linfomas de alto grado de malignidad, incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos. La evolución suele ser mala, a veces fulminante, con escasa respuesta al tratamiento y supervivencia corta en la mayoría de los pacientes. Es preciso realizar profilaxis del sistema nervioso central por la elevada frecuencia de recaídas a dicho nivel.

Enfermedades de depósito (tesaurismosis)

Bajo el término "histiocitosis acumulativas", "enfermedades por almacenamiento" o "tesaurismosis" se engloban distintos defectos genéticos en una o más enzimas lisosómicas de los macrófagos, que ocasionan el almacenamiento intracelular del sustrato correspondiente a la enzima ausente. Aparece así la célula tesaurismótica, que en cada proceso muestra un aspecto característico, y cuyo acúmulo y disfunción es responsable de las manifestaciones clínicas de estas enfermedades. También es posible reconocer células de depósito en algunas enfermedades que cursan con un recambio celular aumentado, que sobrepasa la capacidad degradativa del macrófago (por ejemplo, la leucemia mieloide crónica) o por fagocitosis de materiales no digeribles (silicosis). En la tabla V se recogen las principales lipidosis, de las cuales sólo haremos referencia a la forma más frecuente: la enfermedad de Gaucher. En estos cuadros, donde se engloban las glucogenosis, esfingolipidosis, mucopolisacaridosis y mucopolisacaridosis, destaca la afectación del sistema nervioso central y ósea. Casi todos se transmiten de forma autosómi-

ca recesiva, excepto la enfermedad de Fabry y la de Hunter, que lo hacen ligado al sexo.

Enfermedades de Gaucher

Se trata de un trastorno hereditario de carácter autosómico recesivo que afecta al metabolismo lipídico, caracterizado por un déficit de una enzima lisosómica, la betaglucocerebrosidasa o glucosilceramidasa, y por la acumulación en las células del SMF de diversos tejidos de un glucolípido denominado "glucocerebrósido". Dicho glucolípido es un intermediario normal en la degradación de globósidos y gangliósidos, componentes de las membranas celulares de hematíes, leucocitos y otras células. De esta forma, la función hemocaterética normal del bazo tiene como consecuencia el almacenamiento en las células del SMF de dichos lípidos. Además del bazo, se afectan otros órganos, como el hígado, la médula ósea, los huesos, el pulmón, el sistema nervioso y el páncreas.

El elemento característico, pero no patognomónico, de la enfermedad de Gaucher es una célula espumosa, grande, con un citoplasma amplio que mues-

Tabla V. Clasificación de las enfermedades de depósito

Enfermedad	Déficit enzimático	Metabolito acumulado
Enfermedad de Gaucher	β -glucuronidasa	Glucocerebrósido
Enfermedad de Nieman-Pick	Esfingomielinasa	Esfingomielina
Enfermedad de Fabry	α -galactosidasa	Trihexósido de ceramida
Enfermedad de Kabre	β -galactosidasa	Galactocerebrósido
Leucodistrofia metacromática	Cerebrosulfatasa	Ceramida-galactosa-3-sulfato
Enfermedad de Tay-Sachs	Gangliósido GM ₂ hexosaminidasa	Gangliósido GM ₂

tra un aspecto pálido y fibrilar, y un núcleo excéntrico y picnótico. La microscopía electrónica demuestra que las estructuras fibrilares corresponden a lisosomas cargados de glucocerebrósido. La característica citoquímica más destacada es su notable actividad de fosfatasa ácida parcialmente tartratorresistente. Dicha célula, conocida como "célula de Gaucher", puede observarse principalmente en el bazo, la médula ósea y el hígado, y corresponde a un histiocito (fig. 4).

Clínicamente, se diferencian tres tipos:

- *Enfermedad de Gaucher de tipo 1:* constituye el 99% de estos trastornos. Se denomina "forma del adulto", ya que, aunque se inicia desde la infancia, suele diagnosticarse en el adolescente o el adulto joven. La mitad de los casos descritos corresponden a judíos askenazíes. El cuadro clínico consiste en hepatoesplenomegalia, grado variable de pancitopenia, manifestaciones óseas en forma de dolores óseos o fracturas espontáneas y complicaciones infecciosas ocasionales. No

afecta al sistema nervioso central. Muchos sujetos presentan hiper-gammaglobulinemia, hiperlipoproteinemia y algunos desarrollan amiloidosis secundaria.

- *Enfermedad de Gaucher de tipo 2:* esta forma se caracteriza por una afectación neurológica aguda y grave desde la infancia o incluso intrauterinamente, con afección bulbar. La muerte sobreviene antes de los 2 años.
- *Enfermedad de Gaucher de tipo 3:* es una forma neuropática subaguda juvenil que cursa con hepatoesplenomegalia, lesiones óseas y alteraciones en los pares craneales, convulsiones, mioclonías y deterioro intelectual progresivo.

Tratamiento

El tratamiento en los casos leves puede ser exclusivamente sintomático, como corregir las citopenias, calmar los dolores óseos (la radioterapia es útil), y prevenir y tratar adecuadamente las complicaciones infecciosas, generalmente neumonías, que son una importante causa de mortalidad

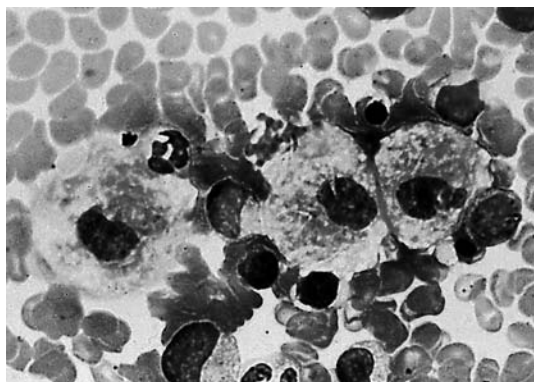


Fig. 4. Célula de Gaucher. Obsérvense el aspecto "espumoso" y el contenido fibrilar de amplio citoplasma.

en estos pacientes. Actualmente ya existe la posibilidad de administrar el tratamiento sustitutivo con una enzima recombinante, la imiglucerasa, que ha sustituido a la glucocerebrasa placentaria purificada, ya que evita el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Debido a su alto coste, se recomienda su uso en los pacientes con enfermedad grave y valorando los

criterios de coste-eficacia. Una opción potencialmente curativa en estos pacientes es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. También se investiga de manera muy activa en la terapia génica, basada en la inserción de un gen normal de beta-glucocerebrosidasa en células progenitoras autólogas que, posteriormente, se infunden al paciente.

EL BAZO. ESPLENOMEGALIAS. HIPERESPLENISMO

***Por el Dr. E. Feliú,
Dr. J. M.^a Moraleda**

Recuerdo anatomofuncional del bazo. Funciones del bazo. Esplenomegalia. Hiperesplenismo. Hipoesplenismo. Esplenectomía.

RECUERDO ANATOMOFUNCIONAL DEL BAZO

El bazo es un órgano que pesa unos 150 g en el adulto; está localizado en el hipocondrio izquierdo, debajo del diafragma, a la izquierda del estómago y recubierto por peritoneo. Está muy vascularizado y contiene alrededor del 25% del tejido linfoide corporal total. Tiene una función de filtración altamente selectiva mediante la que elimina de la circulación sanguínea células, microorganismos o partículas, así como inclusiones intraeritrocitarias rígidas. Además, participa en el procesamiento de antígenos y en la producción de anticuerpos y de sustancias que potencian la fagocitosis como el complemento, la tuftsin y la properdina. Se halla tapizado por una cápsula de tejido conjuntivo que penetra en la viscera formando trabéculas. Tanto éstas como la cápsula poseen un pequeño número de fibras musculares lisas, que son mucho menos relevantes que en otras especies animales, como los perros,

donde la cápsula es totalmente contráctil. El espacio delimitado por las trabéculas contiene el tejido esplénico, el cual morfológica y funcionalmente se divide en dos zonas: la pulpa roja y la pulpa blanca (fig. 1).

La pulpa blanca se halla constituida por una serie de nódulos blanquecinos diseminados uniformemente y compuestos principalmente por linfocitos. Estos nódulos se denominan también "corpúsculos de Malphigio". Todo el tejido linfoide que compone la pulpa blanca se organiza en torno a las arterias esplénicas, constituyendo un manguito linfoide periarterial, formado mayoritariamente por linfocitos T, mientras que los linfocitos B se disponen en la periferia del mismo, formando acúmulos ovoides o folículos linfáticos, los cuales pueden presentar un centro germinal. Por fuera de estas estructuras se encuentra la zona marginal y una fina red compuesta por células y fibras reticulares, que rodea la pulpa blanca y penetra en la roja.

La pulpa roja está compuesta esencialmente por los sinusoides esplénicos, largos trayectos vasculares, cuya pared

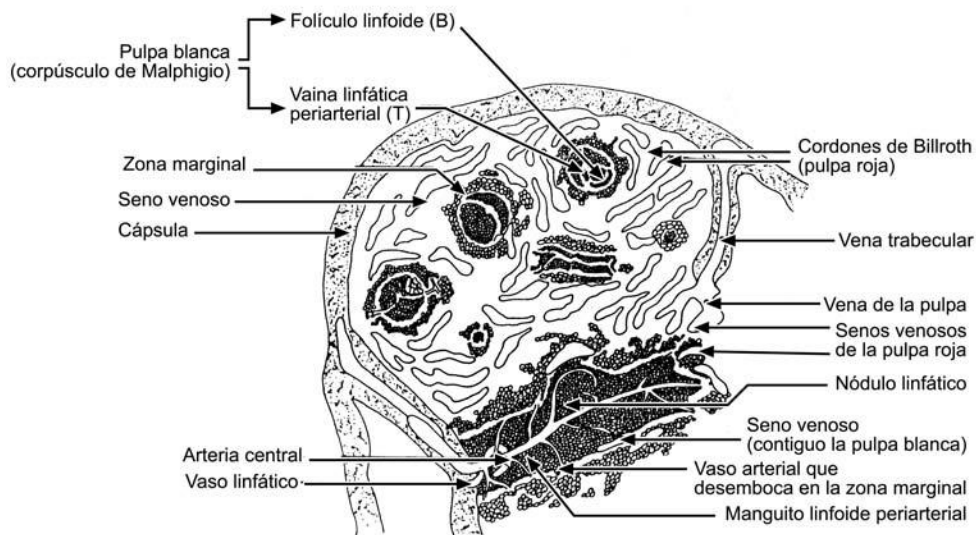


Fig. 1. Esquema de la estructura del bazo.

se halla formada por una capa única de células endoteliales alargadas, dispuestas paralelamente al eje longitudinal del seno, una membrana basal y células adventicias (reticulares) que los unen a la estructura reticular de los cordones. Los sinusoides esplénicos se anastomosan entre sí y se distribuyen entre los cordones de Billroth. Dichos cordones forman una intrincada red compuesta por una gran cantidad de células reticulares y macrófagos con alto poder fagocítico, entre las que circulan los corpúsculos sanguíneos.

La irrigación del bazo parte de la arteria esplénica, rama del tronco celiaco, que penetra por el hilio esplénico y se ramifica en una serie de colaterales, las cuales alcanzan el tejido esplénico tras introducirse por las trabéculas conjuntivas. A partir de las arterias trabeculares nacen las centra-

les, que se encuentran rodeadas por los corpúsculos de Malphigio. A medida que las arterias centrales se dividen, van disminuyendo de tamaño y, paralelamente, se reduce el diámetro del manguito periarterial. Finalmente, se forma una arteriola que desemboca libremente en la zona marginal. La sangre es aquí pobre en plasma y rica en células. Éstas, fundamentalmente hematíes, deberán atravesar la intrincada malla reticular de los cordones de Billroth y las estrechas hendiduras interendoteliales de los senos venosos, para lo cual requieren de una gran deformabilidad. Tras atravesar los cordones de Billroth, la sangre alcanza el sistema venoso eferente, para abandonar el bazo por la vena esplénica. Además de esta circulación "abierta", existe otra que desemboca directamente de los capilares arteriales al

interior de la luz sinusoidal y que se conoce como "circulación rápida o cerrada". El 95% de la circulación esplénica es "abierta", y el 5% restante, "cerrada".

FUNCIONES DEL BAZO

Dado que el bazo comparte sus funciones con otros tejidos de los sistemas linfoide y mononuclear fagocíticos, no es un órgano indispensable y su extirpación, que se lleva a cabo en diversas situaciones patológicas, no compromete la vida. Sin embargo, su ausencia ocasiona una serie de problemas que reflejan el defecto en algunas de sus funciones, esquematizadas en la tabla I.

Función de filtración

En virtud de la especial configuración anatómica de su microcirculación, el bazo constituye un verdadero filtro mecánico. Cuando los hematíes atraviesan la pulpa roja deben sortear obstáculos para volver de nuevo a la circulación general, como la malla reticular y los macrófagos de los cordones de Billroth y la pared de los sinusoides esplénicos. Además, durante su tránsito intraesplénico, los hematíes se hallan expuestos a unas condiciones metabólicas adversas (disminución de glucosa, pH bajo, presión parcial de oxígeno baja) que les producen un estrés metabólico intenso y ponen a

Tabla I. Funciones del bazo

• No inmunológicas:

- Función seleccionadora o *culling*: reconocimiento y eliminación de hematíes con alteraciones
- Función despepitadora o *pitting*: eliminación de inclusiones intraeritrocitarias rígidas (cuerpos de Heinz, Höwell-Jolly, siderosomas, parásitos)
- Remodelación de la superficie eritrocitaria
- Filtración y fagocitosis de partículas no opsonizadas (exógenas y endógenas)
- Maduración de los reticulocitos
- Almacenamiento de plaquetas y posiblemente de granulocitos
- Hematopoyesis en periodo embrionario y fetal

• Inmunológicas:

- Procesamiento de la información antigénica
- Producción de anticuerpos (inmunoglobulina M)
- Producción de sustancias que potencian la fagocitosis (complemento, tuftsin, properdina)
- Depósito y maduración de células T colaboradoras
- Control de la autoinmunidad

prueba su integridad morfológica y metabólica.

La función de filtración es la más característica de todas las funciones del bazo. Mediante ella se eliminan de la circulación corpúsculos sanguíneos alterados, microorganismos y partículas de material extraño. La zona clave en la que se desarrolla esta función es la pared de los sinusoides esplénicos. Las aberturas que se producen al pasar los hematíes entre las células endoteliales de los sinusoides son del orden de 0,2-0,5 μm de diámetro, por lo que los hematíes, con un diámetro medio de 7 μm , deben ser muy deformables para poder superar esta barrera.

Se denomina "función seleccionadora" o *culling* a la capacidad del bazo para seleccionar a los hematíes cuando lo atraviesan, de tal forma que sólo deja pasar a los normales y retiene a los que presentan alguna anomalía, mientras que se denomina "función despepitadora" o *pitting* a la capacidad de extraer inclusiones del interior de los hematíes como, por ejemplo, cuerpos de Howell-Jolly, cuerpos de Heinz, gránulos hemoderóticos o parásitos. Además, el bazo tiene otras funciones en relación con los hematíes como: maduración de los reticulocitos, remodelación de la superficie eritrocitaria, reserva eritrocitaria y destrucción de hematíes viejos, que también están relacionadas de alguna manera con la función filtradora.

Función hematopoyética

Alrededor del tercer mes de vida embrionaria las primitivas células madre hematopoyéticas pluripotentes emigran desde el saco vitelino hacia el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos, lugares que desarrollan una actividad hematopoyética notable hasta el momento del nacimiento. Después de

éste, la hematopoyesis queda confinada a la médula ósea; sin embargo, el bazo no parece perder su capacidad hematopoyética, y en diversas situaciones es un importante foco de hematopoyesis extramedular (metaplasia mielóide). Ello sucede bien como respuesta fisiológica a situaciones patológicas, como la talasemia, o bien en el seno de procesos hematológicos proliferativos malignos, como la mielofibrosis primaria con metaplasma mielóide.

Función de depósito

A diferencia de algunos animales, en el hombre el bazo no desempeña una función de depósito, excepto en situaciones patológicas en que su hipertrofia provoca un secuestro o una retención pasiva de elementos formes. No obstante, el bazo puede llegar a contener, incluso en condiciones normales, el 30% del total de las plaquetas circulantes.

Funciones inmunológicas

El bazo es un órgano rico en linfocitos y células del sistema mononuclear fagocítico, por lo que juega un papel importante en la síntesis de anticuerpos, en especial de tipo inmunoglobulina (Ig) M, y de sustancias que potencian las fagocitosis, así como en otros mecanismos de la respuesta inmune. Esta función se realiza en la pulpa blanca, cuya disposición anatómica permite una cooperación óptima entre los linfocitos B y T.

Por otra parte, la lentificación de flujo sanguíneo y el íntimo contacto de la sangre con los macrófagos esplénicos favorecen el aclaramiento por parte de éstos de todo tipo de partículas y microorganismos. Aunque la

fagocitosis se produce ante cualquier partícula extraña, es más eficiente cuando éstas son opsonizadas (recubiertas de anticuerpos o complemento). Esta función es crítica en la defensa contra los gérmenes encapsulados.

ESPLENOMEGALIA

El peso normal del bazo en los adultos oscila entre 100 y 250 g, y un peso por encima de 250 g constituye en sentido estricto una esplenomegalia. Este término suele restringirse a aquellos bazos que son clínicamente palpables, para lo cual el bazo debe aumentar de dos a tres veces su tamaño. Sin embargo, conviene recordar que el bazo es un órgano móvil, y que en los jóvenes o en las personas delgadas se puede palpar una punta de bazo sin que exista esplenomegalia. Este diagnóstico se alcanza generalmente por métodos exclusivamente clínicos, al demostrar por palpación y/o percusión un crecimiento esplénico objetivo. Pero el estudio de la esplenomegalia puede complementarse con otras técnicas, como la radiografía, la ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la gammagrafía. Algunas de las técnicas citadas pueden ser muy valiosas a la hora de demostrar la presencia de formaciones quísticas o tumorales y de infartos esplénicos. Así, la ecografía abdominal es una exploración obligada ante la sospecha de una esplenomegalia. Los estudios gammagráficos son especialmente útiles para detectar la existencia de bazos accesorios. La punción-biopsia esplénica por vía percutánea con aguja fina y guiada por ecografía es una técnica segura y precisa, que puede proporcionar fácilmente el diagnóstico en los pacientes con lesiones focales de bazo. Asimismo, la punción aspirativa con aguja fina se consi-

dera válida para la realización del estudio morfológico e inmunofenotípico en pacientes con síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos esplénicos. En casos extremos, se recurre a la laparotomía exploradora con esplenectomía para realizar el diagnóstico.

Existen seis mecanismos fisiopatológicos básicos de crecimiento esplénico: 1) hiperplasia del sistema inmunitario o mononuclear fagocítico, como los que se producen, respectivamente, en enfermedades infecciosas e inmunológicas o en entidades en las que los eritrocitos son destruidos por ser estructuralmente anormales; 2) alteración del flujo sanguíneo del bazo, como ocurre en ciertas hepatopatías o en la trombosis del árbol esplenoportal; 3) infiltración del bazo de forma primaria o secundaria por tumores; 4) hematopoyesis extramedular esplénica en ciertas hemopatías; 5) acumulación de material anómalo, y 6) lesiones ocupantes de espacio, como hemangiomas y quistes.

Aproximación diagnóstica ante una esplenomegalia

La actitud diagnóstica ante una esplenomegalia se resume en la figura 2. Diversas tumoraciones que se palpan en el hipocondrio izquierdo no corresponden a un bazo agrandado, como tumores renales, grandes hidronefrosis, neoplasias de ángulo esplénico del colon y quistes pancreáticos. Por ello, lo primero que debe hacer el médico es cerciorarse de que se encuentra ante una verdadera esplenomegalia, para lo cual puede recurrir a exploraciones radiológicas complementarias. La ecografía abdominal es la técnica de elección, ya que no sólo permitirá verificar el aumento de tamaño del bazo, sino que

además descubrirá la causa en la mayoría de los casos (hipertensión portal, adenopatías asociadas, tumores intraesplénicos, litiasis biliar asociada a anemias hemolíticas congénitas y tumores intraabdominales) (tabla II).

Una vez comprobada la presencia de una esplenomegalia, la utilización racional de determinados datos de la historia clínica y la exploración física permiten que su enfoque diagnóstico pueda simplificarse bastante. Dichos

Tabla II. Enfermedades que pueden cursar con esplenomegalia

<p>Anemias hemolíticas congénitas</p> <ul style="list-style-type: none"> Esferocitosis hereditaria Drepanocitosis Ovalocitosis hereditaria Talasemia <p>Infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> Fiebre tifoidea Mononucleosis infecciosa Septicemia bacteriana Endocarditis Tuberculosis Brucelosis Malaria Leishmaniasis Hepatitis viral Sida Sífilis secundaria Absceso esplénico Hidatidosis Toxoplasmosis Esquistosomiasis Tularemia Babesiosis Histoplasmosis Infección por CMV Rubeola Síndrome viral hemofagocítico Enfermedad de Lyme Leptospirosis Fiebre Q Tripanosomiasis Fasciolosis Toxocariasis 	<ul style="list-style-type: none"> Distomatosis Candidiasis <p>Enfermedades de patogenia inmune</p> <ul style="list-style-type: none"> Artritis reumatoide (síndrome de Felty) Lupus eritematoso sistémico Anemias hemolíticas autoinmunes Linfadenopatía angioinmunoblástica Esplenomegalia idiopática no tropical Esplenomegalia malárica hiperreactiva <p>Esplenomegalias congestivas</p> <ul style="list-style-type: none"> Cirrosis hepática de cualquier etiología Trombosis de venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) Trombosis de la vena porta Trombosis de la vena esplénica Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática Insuficiencia cardiaca congestiva crónica <p>Enfermedades infiltrativas esplénicas</p> <p><i>Benignas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Amiloidosis Enfermedades de depósito (enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick, síndrome del histiocito azul marino) Hamartomas Hemangiomas Fibromas Lipomas Quistes esplénicos Hematopoyesis extramedular Linfangiomas
---	---

Tabla II. Enfermedades que pueden cursar con esplenomegalia (cont.)

<p>Histiocitosis hemofagocítica reactiva Histiocitoma fibroso</p> <p><i>Malignas:</i> Leucemias agudas y crónicas Síndromes mieloproliferativos crónicos: LMC, PV, TE, MI Linfomas y síndromes linfoproliferativos crónicos: LH, LNH, LP, TL, MW, LLC Histiocitosis maligna. Histiocitosis de células de Langerhans Tumor primitivo esplénico. Metástasis epiteliales Angiosarcoma Teratoma maligno Fibrosarcoma Leiomiomasarcoma</p>	<p><i>Miscelánea:</i> Tirotoxicosis Anemia megaloblástica Sarcoidosis Hemocromatosis Mastocitosis Síndrome hipereosinofílico Enfermedad del injerto contra el huésped Esplenomegalia transitoria inducida por fármacos</p>
<p>CMV: citomegalovirus; LH: linfoma de Hodgkin; LLC: leucemia linfática crónica; LMC: leucemia mieloide crónica; LNH: linfoma no hodgkiniano; LP: leucemia prolinfocítica; MI: mielofibrosis idiopática; MW: macroglobulinemia de Waldenström; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial; TL: tricoleucemia.</p>	

datos guía son el curso agudo, subagudo o crónico de la enfermedad subyacente, el tamaño del bazo y la existencia de adenopatías asociadas.

De acuerdo con el tamaño del bazo, se distinguen tres tipos de esplenomegalias:

- *Esplenomegalias masivas:* son aquellas que rebasan ampliamente la línea umbilical, pudiendo llegar hasta la fosa iliaca izquierda y ocupar prácticamente toda la cavidad abdominal (fig. 3).
- *Esplenomegalias medias o moderadas:* su palpación es clara, pero no sobrepasan la línea umbilical.
- *Esplenomegalias de tamaño menor o polo de bazo:* se palpa una discreta esplenomegalia, a veces

con dificultad, siempre menor de 5 cm bajo el reborde costal.

En la tabla III se exponen las principales causas de esplenomegalia en relación con el tamaño del bazo.

El curso clínico nos permite diferenciar los crecimientos esplénicos que se instauran de forma aguda o subaguda y crónica. El crecimiento rápido del bazo produce dolor en el hipocondrio izquierdo, por distensión de la cápsula esplénica. Cuando el dolor es muy intenso, de características pleuríticas, a veces irradiado a la escápula izquierda, debe sospecharse la presencia de un infarto o una rotura esplénica; esta última habitualmente se acompaña de un cuadro hemodinámico general manifiesto. Por otra parte, si el bazo se des-

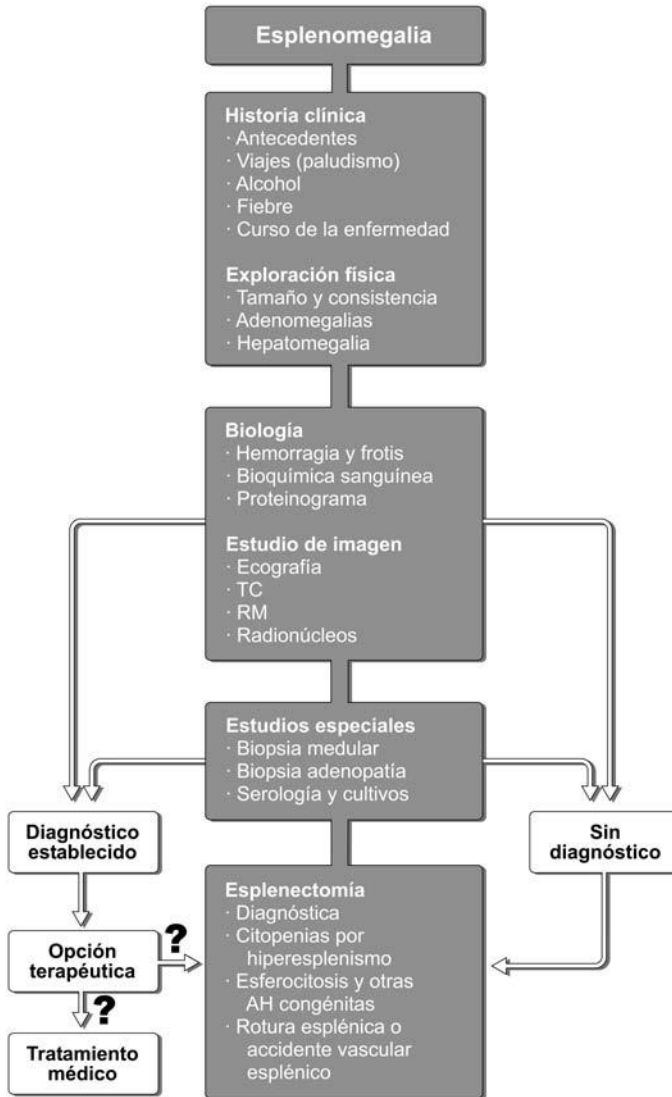


Fig. 2. Aproximación diagnóstica a una esplenomegalia.
AH: anemia hemolítica; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

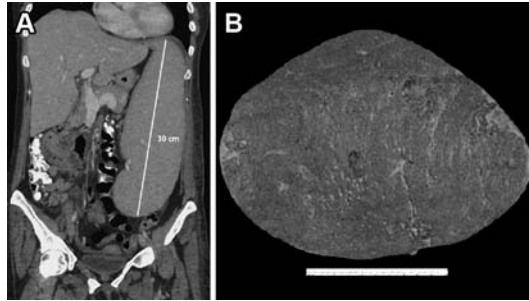


Fig. 3. Esplenomegalia gigante extirpada en paciente con tricoleucemia. A. En la imagen de tomografía computarizada el bazo mide 30 cm. B. Histología donde se aprecian infartos esplénicos periféricos.

Tabla III. Causas de esplenomegalia en relación con el tamaño del bazo

Esplenomegalias gigantes

- Mielofibrosis idiopática
- Tricoleucemia
- Enfermedad de Gaucher
- Kala-azar
- Leucemia mieloide crónica (LMC)
- Leucemia prolinfocítica
- Paludismo
- Linfoma esplénico
- Quiste hidatídico
- Talasemia mayor

Esplenomegalias medias

- Linfoma de Hodgkin
- Linfomas no hodgkinianos
- LMC y otros síndromes mieloproliferativos
- Leucemia linfática crónica

- Leucemia aguda
- Hipertensión portal
- Anemia hemolítica crónica
- Abscesos esplénicos
- Hepatitis vírica y cirrosis hepática
- Policitemia vera
- Sarcoidosis
- Tricoleucemia
- Amiloidosis

Esplenomegalias leves

- Infecciones agudas, subagudas y crónicas
- Anemia megaloblástica
- Leucemia linfoblástica aguda
- Trombocitemia esencial
- Enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico y otras)

cubre en el contexto de una enfermedad febril aguda o subaguda, deben sospecharse especialmente problemas infecciosos, como mononucleosis infec-

ciosa, endocarditis bacteriana, fiebre tifoidea, brucelosis, tuberculosis y enfermedad citomegálica, entre otras. Algunas hemopatías malignas, como el

linfoma de Hodgkin, los linfomas no hodgkinianos, la histiocitosis maligna y determinados procesos autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, pueden debutar de la forma anterior, si bien son menos frecuentes.

La esplenomegalia crónica no suele dar síntomas aunque, si es de gran tamaño, el paciente puede aquejar sensación de saciedad precoz posprandial o distensión abdominal. Con frecuencia es un hallazgo exploratorio, si bien en estos pacientes se pueden producir infartos esplénicos en el curso de la evolución del proceso.

Cuando el paciente presenta signos y síntomas de un proceso crónico, deben descartarse causas muy diversas; la primera de todas son las esplenomegalias congestivas en el contexto de una hipertensión portal, que es la causa más común de esplenomegalia. Otra causa frecuente de esplenomegalia crónica son las anemias hemolíticas congénitas. En ambas, los antecedentes personales y familiares, los estigmas de la exploración física y el hemograma, junto con el simple examen morfológico de la sangre periférica, son de gran ayuda para el diagnóstico.

La coexistencia de adenopatías con la esplenomegalia orienta hacia dos grandes causas, las infecciosas y las neoplasias hematológicas, generalmente procesos linfoproliferativos del tipo de la leucemia linfoide crónica, los linfomas y las histiocitosis.

HIPERESPLENISMO

Se habla de "hiperesplenismo" cuando existe una hiperfunción esplénica caracterizada por: 1) esplenomegalia; 2) disminución más o menos pronunciada de las cifras de hematíes, leucocitos y plaquetas, en cualquier combinación; 3) una médula ósea nor-

mal o con hiperplasia celular compensadora; 4) evidencia de un recambio celular aumentado de la línea celular disminuida (reticulocitosis, aumento de las formas en banda, plaquetas inmaduras circulantes), y 5) normalización de los valores hemoperiféricos cuando se procede a la esplenectomía.

HIPOESPLENISMO

El término "hipoesplenismo" se utiliza para indicar una función esplénica disminuida o ausente. Las dos funciones básicas que se alteran son las de filtración de hematíes alterados y la de defensa contra las infecciones. Las causas más comunes que conducen a hipoesplenismo se expresan en la tabla IV. Diversos hallazgos en el estudio de sangre periférica reflejan la disminución funcional del bazo, como un aumento inespecífico de la cifra de plaquetas y leucocitos, la presencia de cuerpos de Howell-Jolly y de Heinz en los eritrocitos, y las formas anormales de éstos. El estudio de los hoyos o depresiones *pits* en la superficie de los hematíes, con el microscopio de interferencia de fases mediante óptica de Nomarski, es uno de los procedimientos más empleados para estudiar la función esplénica. En los sujetos normales, se observa menos del 2% de hematíes con *pits*, mientras que en los esplenectomizados este porcentaje se sitúa entre el 12% y el 50%. El hecho más prominente que presentan estos pacientes es la alta susceptibilidad a padecer infecciones bacterianas, especialmente por gérmenes encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*. Estas infecciones tienen la característica de un comienzo fulminante en asociación con sepsis, meningitis y coagulación intravascular diseminada, que

Tabla IV. Causas de hipoesplenismo

<p>Esplenectomía Irradiación esplénica Infartos esplénicos repetidos (drepanocitosis, mielofibrosis idiopática) Drepanocitosis Síndrome de Ivemark Asplenia congénita Amiloidosis sistémica Sarcoidosis Tumores y quistes Dermatitis herpetiforme Sida TPH alogénico (EICH crónica) Síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos agudos y crónicos con infiltración esplénica</p>	<p>Hepatopatías crónicas Alcoholismo Carcinoma de mama metastásico Hemangiosarcoma esplénico Administración de glucocorticoides, de inmunoglobulina G en dosis elevadas Nutrición parenteral total</p> <p>Enfermedades autoinmunes LES. Artritis reumatoide, forma sistémica de artritis idiopática juvenil Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad celiaca</p>
--	--

EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; LES: lupus eritematoso sistémico; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla V. Indicaciones genéricas de la esplenectomía

- Esferocitosis hereditaria y otras anemias hemolíticas congénitas
- Citopenias inmunes y por hiperesplenismo
- Rotura esplénica o accidente vascular esplénico
- Supresión de síntomas causados por la propia organomegalia
- Obtención de un diagnóstico

deparan una alta mortalidad. Ello se debe a la pérdida por parte del bazo de su función como órgano de aclaramiento de bacterias, así como a una disminución en la producción de IgM e IgG (opsoninas), necesarias para la destrucción bacteriana.

ESPLENECTOMÍA

Las indicaciones genéricas de la esplenectomía se resumen en la tabla V.

El tamaño del bazo es un aspecto que ha de considerarse a la hora de elegir el tipo de intervención. En esplenomegalias masivas, superiores a 20 cm, se recurre todavía a la esplenectomía abierta. Hoy en día, la laparoscópica ha desplazado a la realizada por laparotomía en la mayoría de las indicaciones quirúrgicas electivas, con la excepción del traumatismo esplénico. Teniendo en cuenta las consecuencias del hipoesplenismo y la morbimortalidad asociada al proceso

quirúrgico (2-20%, dependiendo de la enfermedad de base), siempre que se plantee una esplenectomía se valorarán adecuadamente los beneficios que se espera obtener con dicha actuación, en particular con la población de alto riesgo, como los ancianos con fallos orgánicos asociados o los niños menores de 4 años. Es aconsejable la vacunación antineumocócica al menos 2 semanas antes de extirpar el bazo, y también se ha demostrado eficaz como medida profiláctica frente a infecciones bacterianas la administración de antibióticos de amplio espectro como la amoxicilina (500 mg/12 h por vía oral), la amoxicilina-ácido clavulánico (500/125 o 875/125 mg/8-12 h por vía oral) durante los primeros 3 meses tras la esplenectomía, que son los de más riesgo de sepsis. En los niños se ha recomendado la asociación de la vacuna contra *Haemophilus influenzae B* y la antimeningocócica. Todo paciente esplenectomizado que presente un proceso febril debe iniciar la toma de alguno de estos antibióticos por vía oral o intramuscular (ceftriaxona 1 g por vía intramuscular) ya en el propio domicilio, incluso antes de que le vea su médico. También debe hacerse profilaxis antibiótica antes de una extracción dentaria. Una pauta recomendable consiste en la toma de 1 g de amoxicilina por vía oral o de 1 g de ceftriaxona intramuscular, y para ello los pacientes deben disponer del antibiótico en el propio domicilio. En caso de alergia a la penicilina, puede adminis-

trarse levofloxacino (500 mg) o moxifloxacino (400 mg por vía oral).

En los pacientes con síntomas sugestivos de sepsis fulminante postesplenectomía, en espera de los resultados de los cultivos bacteriológicos, debe iniciarse un tratamiento antibiótico empírico que incluya una cefalosporina de tercera (ceftriaxona o cefotaxima) o cuarta generación (cefepime) en dosis altas, asociada a vancomicina, hasta que se conozca el microorganismo y su antibiograma. A continuación debe efectuarse el tratamiento antibiótico específico basado en los resultados anteriores.

La extirpación del bazo conlleva, además de las alteraciones morfológicas características de la serie roja, una leucocitosis y trombocitosis que no causan morbilidad y que desaparecen con el tiempo. En algunas formas de anemias hemolíticas congénitas, tras la esplenectomía, la trombocitosis persiste durante mucho tiempo y puede condicionar un estado de hipercoagulabilidad adquirida. También en estos pacientes puede observarse la aparición o el aumento de eritroblastos en la sangre periférica.

A los pacientes esplenectomizados se les debe comunicar la conveniencia de llevar una identificación en forma de collar o pulsera y un carné con información acerca de su condición de asplénicos y de otros aspectos clínicos, como la probable progresión rápida de una infección.

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA. TERAPÉUTICA DE SOPORTE

***Por la Dra. L. Vázquez,
Dr. J. M.^a Moraleda**

Introducción. Principios generales del tratamiento de las hemopatías malignas. Agentes quimioterápicos. Toxicidad de los agentes antineoplásicos. Estrategia de la quimioterapia. Terapéutica de soporte. Nuevos agentes antineoplásicos.

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de curación de los pacientes con hemopatías malignas, enfermedades consideradas irremediablemente fatales hace tan sólo unas décadas, es en la actualidad un hecho comprobado. Este enorme avance ha sido posible gracias a:

- Un mayor conocimiento de los trastornos biológicos que dan lugar a la enfermedad neoplásica y del comportamiento de las células malignas.
- El descubrimiento de un tratamiento antitumoral eficaz.
- El desarrollo de un conjunto de medidas denominadas "terapéutica de soporte", encaminadas a contrarrestar los efectos deletéreos del crecimiento neoplásico y de su tratamiento sobre los tejidos normales.
- El desarrollo de equipos coordinados de especialistas con experiencia en el tratamiento antitu-

moral y de la infraestructura adecuada para proporcionar las medidas de soporte.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LAS HEMOPATÍAS MALIGNAS

Los principios del tratamiento de las hemopatías malignas se basan en nuestro conocimiento de la biología del crecimiento tumoral, derivado en su mayor parte de la experimentación animal, a saber:

- Una de las características fundamentales de las neoplasias hematológicas es la pérdida del control de crecimiento y la diferenciación celular, que normalmente se hallan en un equilibrio dinámico.
- La cinética del crecimiento de las células neoplásicas es similar a la de las células hematopoyéticas normales, es decir, tienen una vida finita, y son reemplazadas continuamente a partir de un

fondo común de células madre o células *stem* tumorales.

- El crecimiento tumoral, expresado mediante el tiempo de duplicación, o tiempo preciso para que un tumor doble su volumen, está influido por varios parámetros relacionados entre sí:

- *Tiempo de generación*. Tiempo necesario para completar un ciclo celular.

- *Fracción de crecimiento*. Porcentaje de células tumorales que están proliferando activamente (están en ciclo celular).

- *Número de células que mueren de forma programada* (apoptosis).

- *Número total de células neoplásicas*. Es un parámetro muy importante, ya que se correlaciona con la disfunción de los órganos normales y con la respuesta al tratamiento.

En función de estos parámetros, el crecimiento tumoral puede expresarse, teóricamente, según la curva de Gompertz (fig. 1). Durante las primeras fases, el tumor es pequeño y su crecimiento es prácticamente exponencial y logarítmico con un tiempo de duplicación corto y una alta fracción de crecimiento. A medida que la masa tumoral aumenta, se produce el fenómeno contrario: el tiempo de

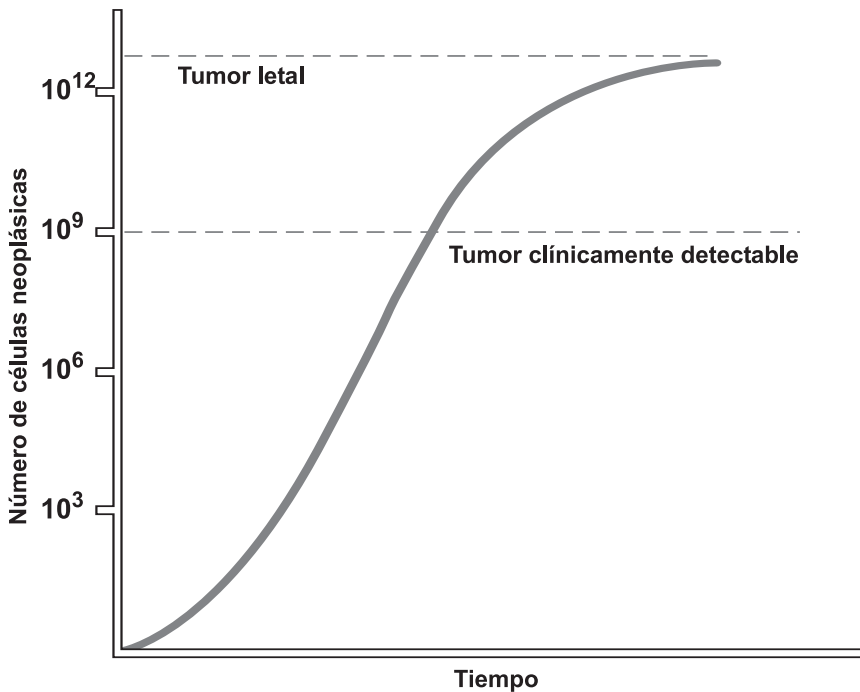


Fig. 1. Curva de Gompertz de crecimiento tumoral.

duplicación se alarga y la fracción de crecimiento disminuye. Cuando un tumor es clínicamente detectable, el número de células suele estar en torno a 1×10^{12} (1 kg) y, cuando es indetectable clínicamente, todavía suelen quedar al menos 1×10^9 células (es la denominada "enfermedad mínima residual" [EMR]).

Para la comprensión de los conceptos anteriores es necesario conocer el ciclo celular, definido como el intervalo existente entre dos mitosis.

El ciclo celular se divide en cuatro fases (fig. 2):

- Fase M. Es el periodo de división celular propiamente dicho o mito-

sis (profase, metafase, anafase, telofase), en el que se forman dos células hijas.

- Fase G₁. Periodo posmitótico, durante el cual se sintetizan ácido rubonucleico (ARN) y proteínas, incluyendo las enzimas necesarias para la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN).
- Fase G₀. Suele denominarse así a las células que pasan en fase G₁ largos periodos de tiempo o células en reposo fuera del ciclo activo. Son capaces de entrar de nuevo en ciclo al ser estimuladas. En general, las células en esta fase no son sensibles a la acción de la quimioterapia.

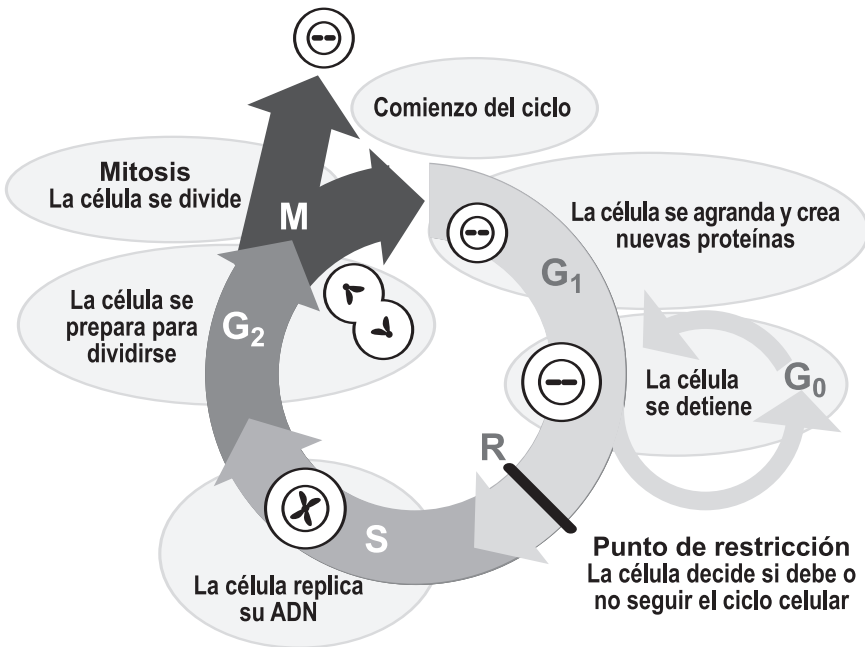


Fig. 2. Fases del ciclo celular.
ADN: ácido desoxirribonucleico.

- **Fase S.** Fase de síntesis de ADN; es el periodo durante el cual se duplica el contenido de ADN celular.
- **Fase G2.** Período premitótico, durante el cual cesa la síntesis de ADN, pero continúa la de ARN y proteínas.

La duración del ciclo celular varía de un tejido a otro, e incluso de unas células a otras dentro de la misma población, con un amplio rango que oscila de 16 a 260 h. En general, las fases S, G2 y M son bastante constantes, pero la duración de la G1 es muy variable, y es la más influyente en el tiempo de generación. Todos estos factores son determinantes de la cinética tumoral y de la respuesta al tratamiento. El tiempo de generación de las células normales de la médula ósea y del tubo digestivo es de 24-48 h.

Los agentes antineoplásicos (véase más adelante) ejercen su acción principalmente interfiriendo en la división celular a diferentes niveles del ciclo celular. Desarrollan, por tanto, una mayor actividad sobre las células que proliferan rápidamente (sobre todo en la fase de crecimiento logarítmico) y menor o nula sobre las células en reposo. Otros mecanismos son la inducción de la diferenciación en la célula tumoral o de la apoptosis (mecanismo de muerte programada).

El efecto antitumoral es, en la mayoría de los agentes antineoplásicos, dependiente de dosis para una fracción de tiempo determinada, de modo que a mayor dosis, mayor destrucción celular. Esta relación también es aplicable para la toxicidad sobre los tejidos normales; aunque, por mecanismos no aclarados, las células normales son menos susceptibles a la acción de la mayoría de los citostáticos que las células neoplásicas. Debe, pues, emplearse la

dosis máxima cuya toxicidad sea reversible y dejar intervalos de tiempo libres de tratamiento para permitir la recuperación de los tejidos normales (quimioterapia cíclica).

La destrucción celular por los citostáticos sigue una cinética de primer orden. Es decir, cada fármaco destruye un porcentaje fijo de células, que nunca es el 100%.

Existe una relación inversa entre el número de células tumorales y la posibilidad de curación. Entre otros factores, ello puede explicarse por la posibilidad creciente de aparición de células neoplásicas con mutaciones que las hagan resistentes a los agentes citotóxicos a medida que el tumor crece. Además, los tumores grandes pueden tener una vascularización inapropiada, lo que dificulta el acceso de los fármacos al tumor y disminuye su efectividad.

Estos dos últimos parámetros justifican el empleo de combinaciones de agentes citotóxicos (poliquimioterapia) que tengan:

- Diferente mecanismo de acción.
- Diferente toxicidad.
- Diferentes mecanismos de resistencia.
- Sinergismo.

Otros factores importantes en el uso de la quimioterapia son su utilización precoz (cuanto menos tumor, la cinética antitumoral es más favorable, habrá menos posibilidades de subclones resistentes y quedarán menos células residuales) y la intensidad de la dosis.

La falta de respuesta a la quimioterapia es consecuencia del desarrollo de resistencias por parte de las células malignas, cuyos mecanismos más importantes se expresan en la tabla I.

Tabla I. Mecanismos de resistencia a la quimioterapia

- Disminución intracelular del citostático:
 - Disminución del transporte de membrana
 - Bombeo extracelular (aumento de glucoproteína MDR-1)*
- Incapacidad de convertir el fármaco en su forma activa
- Inactivación del citostático por la célula tumoral
- Alteración de la diana intracelular
- Disminución de la apoptosis
- Aumento de la reparación del ácido desoxirribonucleico

*Codificada por el gen *MDR* (resistencia múltiple a fármacos), está sobreexpresada en células y tejidos normales que deban protegerse, como las células madre, el hígado, la placenta y en algunas células tumorales.

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

La cirugía y la radioterapia juegan un papel muy importante en el diagnóstico y en el tratamiento de las hemopatías malignas (fundamentalmente en los linfomas), pero la mayoría de estas neoplasias están diseminadas, ya sea en el momento del diagnóstico o en el curso de su evolución y, por tanto, precisan tratamiento sistémico con agentes quimioterápicos o citotóxicos.

Según su mecanismo de acción y su origen, podemos clasificar los agentes quimioterápicos en seis grandes grupos (tabla II).

Agentes alquilantes

Son capaces de formar enlaces covalentes con moléculas ricas en electrones o de sustituir un átomo de hidrógeno por un grupo alquilo en las moléculas orgánicas, incluyendo las bases del ADN. Ello provoca la formación de enlaces cruzados en las bandas

de ADN e interfiere en su replicación y en la transcripción de ARN, lo que provoca la muerte celular.

Los agentes alquilantes destruyen sobre todo las células en fase G1 y S, pero también las que están en reposo, por lo que son especialmente útiles en las hemopatías malignas de crecimiento lento (por ejemplo, la leucemia linfática crónica).

Su principal efecto adverso es la mielosupresión, y con frecuencia se producen resistencias frente a estos agentes.

Antimetabolitos

Su estructura es similar a la de los compuestos que intervienen en la síntesis de los ácidos nucleicos y, por tanto, interfieren en la síntesis de las bases purínicas y pirimidínicas o en su incorporación al ADN. Sus efectos se producen durante la fase S del ciclo celular, por lo que son efectivos en las hemopatías con una alta fracción de crecimiento. Entre ellos se encuentran los que se detallan a continuación.

Tabla II. Clasificación de los agentes quimioterápicos

Agentes alquilantes

- Mecloretamina, melfalán
- Clorambucilo, busulfán
- Ciclofosfamida (Genoxal), ifosfamida
- Nitrosureas (BCNU, CCNU), cisplatino (CDDP), carboplatino
- Dacarbacina (DTIC), thiotepa

Antimetabolitos

- Antifolínicos: metotrexato (MTX)
- Antipurinas: 6-mercaptopurina (6-MP), 6-tioguanina (6-TG), azatioprina, fludarabina, deoxicoformicina, 2-clorodeoxiadenosina (2-CDA), clofarabina
- Antipirimidinas: arabinósido de citosina (Ara-C), 5-fluorouracilo (5-FU), azacitidina
- Hidroxiurea

Derivados de las plantas

- Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina
- Epipodofilotoxinas: etopósido (VP-16), tenipósido (VM-26)
- Taxanos: plactaxel, docetaxel

Antibióticos antitumorales

- Antraciclinas: daunorrubina, doxorrubicina (Adriamicina), idarrubicina
- Otros: bleomicina, actinomicina D, mitramicina, mitoxantrone

Hormonas y antagonistas hormonales

- Esteroides suprarrenales
- Antagonistas estrogénicos (tamoxifeno)

Miscelánea

- Procarbacina (PCZ)
- L-asparaginasa, metil-GAG, amsacrina (M-Amsa)

Antagonistas del ácido fólico

Inhiben la dihidrofolato reductasa por un mecanismo competitivo con el dihidrofolato. Determinan mielosupresión y toxicidad digestiva (mucositis). El metotrexato (MTX) es el fármaco más utilizado, especialmente para la profilaxis y

el tratamiento de la infiltración leucémica del sistema nervioso central. Cuando se emplea por vía intravenosa en dosis altas, alcanza niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo, pero es necesario monitorizar los niveles y en general se precisa un rescate con ácido folínico (leucovorin), 24 h tras su infusión.

Análogos (o antagonistas) de las purinas

Inhiben la síntesis de las purinas. Producen hepatotoxicidad. La 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina se usan habitualmente en el tratamiento de mantenimiento de la leucemia. La azatioprina se usa como inmunosupresor. La fludarabina, la deoxicoformicina y la 2-clorodeoxiadenosina son activas en un amplio rango de síndromes linfoproliferativos (SLP). En los últimos años se ha extendido el uso de la fludarabina en dosis altas en el acondicionamiento de los alotrasplantes de intensidad reducida (véase capítulo 24).

Análogos (o antagonistas) de las pirimidinas

El más importante es el arabinósido de citosina, que inhibe la enzima ADN-polimerasa y, por tanto, la síntesis de ADN. Es un fármaco clave en el tratamiento de las leucemias agudas mieloblásticas.

Hidroxiurea

Inhibe la enzima ribonucleótido reductasa, impidiendo así la conversión de nucleótidos en desoxirribonucleótidos. Es un fármaco muy útil para el tratamiento de las leucocitosis extremas en leucemia mieloide crónica y otros síndromes mieloproliferativos.

Derivados de las plantas

Se consideran dos grupos: los alcaloides de la vinca y las epipodofilotoxinas. Los primeros se unen a la tubulina e inhiben el ensamblaje de los microtúbulos que forman el huso (*spindle*), a través del cual se separan los cromosomas

durante la mitosis (acción en fase M). El plazitaxel es un nuevo agente, que determina su acción antineoplásica alterando el equilibrio entre la tubulina y los microtúbulos. Las epipodofilotoxinas interaccionan con la topoisomerasa II y producen roturas en la doble hélice del ADN; actúan sobre la fase S y G2.

Los derivados de las plantas se emplean mucho en las neoplasias linfoides. Los alcaloides de la vinca son particularmente neurotóxicos.

Antibióticos antitumorales

Su mecanismo de acción es múltiple y no está bien aclarado; algunos interfieren en la síntesis de ADN, intercalándose entre los nucleótidos; otros inhiben las enzimas que reparan el ADN (topoisomerasa II). También interfieren en las reacciones de oxidación-reducción. Tienen un amplio espectro de actividad antineoplásica y no presentan reactividad cruzada. Son fármacos muy importantes en el tratamiento de las leucemias mieloblásticas y los linfomas. Su principal toxicidad extramedular es la cardiotoxicidad.

Hormonas

Los esteroides, por un mecanismo poco aclarado, tienen un efecto citolítico sobre los linfocitos en virtud del cual se muestran efectivos en las neoplasias linfoides. También inhiben la producción de interleucina 2. Sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores hacen que los esteroides sean muy usados en los tratamientos combinados.

Miscelánea

Se incluye aquí un grupo de sustancias difíciles de encajar en los demás

grupos, con mecanismos de acción muy diversos. Entre ellas se encuentra la L-asparaginasa, que hidroliza la L-asparagina sérica, un aminoácido esencial para la síntesis proteica. No afecta a las células normales, que, a diferencia de las neoplásicas, producen asparagina. Se usa fundamentalmente en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica.

Otra manera de clasificar a los agentes citotóxicos se basa en su actividad relativa con respecto al ciclo celular (fig. 3). En este sentido podemos considerar los que se describen a continuación.

Agentes fase-específicos

Son particularmente efectivos contra las células que están en una fase determinada del ciclo celular. Algunos, como los alcaloides de la vinca, actúan

sobre las células en fase M; otros, como los antimetabolitos, son tóxicos para las células en fase S. Para una máxima efectividad de estos agentes, es importante un largo periodo de exposición de las células tumorales al fármaco, lo que permitiría que el máximo número de células en la fase apropiada sean expuestas al mismo. Es lógico comprender que estos agentes son muy activos frente a tumores de crecimiento rápido, como las leucemias agudas y los linfomas de alto grado de malignidad.

Agentes ciclo-específicos

Son efectivos sobre las células en ciclo celular, independientemente de la fase en que se encuentren. Este grupo engloba la mayoría de los agentes alquilantes y de los antibióticos antitumorales, así como algunos compuestos integrados en el grupo de mis-

Mecanismo de acción de la quimioterapia

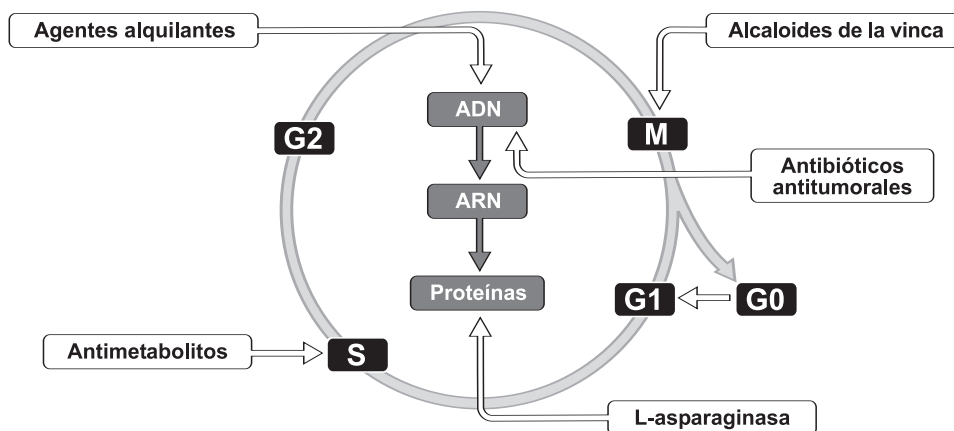


Fig. 3. Actividad de los agentes quimioterápicos con respecto al ciclo celular. ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico.

celánea.

Agentes de ciclo inespecíficos

Estos agentes parecen ser efectivos tanto para las células en división como para las que se encuentran en reposo. En esta categoría están la mostaza nitrogenada (mecloretamina) y las nitrosoureas. Conviene destacar que el mecanismo de acción de los citostáticos es complejo y que muchos de ellos no pueden asignarse exclusivamente a uno de estos grupos.

TOXICIDAD DE LOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

El mecanismo de acción de la mayoría de los agentes quimioterápicos se basa en su potencial capacidad para dañar la reproducción celular. Desafortunadamente, el efecto citotóxico de estos agentes no es selectivo para las células tumorales, sino que afecta también, aunque en menor medida, a las normales. Como es lógico, los tejidos normales más afectados son aquéllos en constante renovación, es decir, los que presentan una alta fracción de crecimiento, entre los que se encuentran la médula ósea, la piel y las mucosas, y células germinativas.

Mielosupresión

Los agentes quimioterápicos lesionan preferentemente el compartimento de células progenitoras y precursoras hematopoyéticas, que proliferan activamente, y en teoría respetan las células maduras ya diferenciadas, que no se dividen, y las germinales totipotenciales, que se encuentran en fase G₀.

Como resultado de la acción tóxica de los quimioterápicos, se producirá una parada súbita en la producción de

células sanguíneas, con la consiguiente aparición de pancitopenia periférica. La intensidad, la rapidez de instauración y la duración de la insuficiencia medular y, por tanto, de las citopenias son variables para cada agente citotóxico, dependiendo de múltiples factores, entre los que destacan su mecanismo de acción y la reserva medular de progenitores normales (tabla III).

Una vez administrado el quimioterápico, existe una parada en la producción de plaquetas, pero la trombopenia se manifiesta a partir de los 7 días de la instauración del tratamiento, ya que ésta es la vida media de las plaquetas previamente formadas. De igual modo, aunque la vida media de los granulocitos es de horas, existe una reserva medular suficiente para mantener sus niveles circulantes entre 9 y 10 días, por lo que la neutropenia aparecería a partir de ese momento. Por último, como la vida media de los hematíes es de 120 días, la anemia será el último signo en aparecer. Obviamente, la pancitopenia puede ser mucho más precoz, dependiendo del grado de alteración de la función medular ya establecido por la enfermedad de base.

Aunque algunos fármacos citotóxicos como la vincristina, la bleomicina, L-asparaginasa y los esteroides producen escasa o nula mielosupresión, la toxicidad medular es el efecto secundario más importante de la gran mayoría de los agentes antineoplásicos. Además, es el que con más frecuencia limita el uso óptimo de estos fármacos, puesto que la mielosupresión es dependiente de dosis (proporción directa dosis-toxicidad). Para emplear dosis muy altas de citotóxicos sin provocar una aplasia medular irreversible, se precisaría, por tanto, un rescate con la médula de un donante

Tabla III. Mielosupresión según el agente quimioterápico

Metotrexato VP-16	Máxima supresión a los 6-12 días con leucopenia y trombopenia marcada. Recuperación rápida
Ciclofosfamida Adriamicina	Máxima supresión a los 10-14 días. Escasa afectación plaquetaria. Recuperación rápida
Ara-C 5-fluorouracilo	Máxima supresión a los 10-14 días. Afectación de todos los elementos formes. Recuperación rápida
Busulfán Melfalán Mostaza nitrogenada	Máxima supresión a los 12-18 días. Afectación de todos los elementos. Recuperación lenta. Lesión acumulativa (sobre todo plaquetas)
Nitrosoureas	Supresión tardía máxima a los 28 días para plaquetas y a los 35 para los leucocitos. Recuperación variable con lesión acumulativa

(trasplante de médula ósea). Con las dosis habitualmente empleadas en los ciclos de quimioterapia estándar, la función medular se recupera entre 4-6 se-

manas. Sin embargo, algunos fármacos, como los agentes alquilantes, tienen un efecto acumulativo y pueden dañar la médula irreversiblemente, y dar lugar a hipoplasias medulares de larga duración, a veces irrecuperables, y también al desarrollo de neoplasias secundarias.

Piel y mucosas

Muchos fármacos antineoplásicos producen pérdida total o parcial del pelo, al ser las células del folículo piloso muy proliferantes. La alopecia, aunque transitoria, es un efecto secundario de gran trascendencia psicológica, que, en ocasiones, provoca el rechazo del paciente al tratamiento. Suele aparecer entre las 3 y las 8 semanas, y se asocia con más frecuencia a las antraciclina, a la vincristina y a la ciclofosfamida (fig. 4).

Los derivados esteroideos pueden producir facies cushingoide (cara de



Fig. 4. Alopecia posquimioterapia.

luna llena) e hipertrichosis, además de estrías en la piel (figs. 5 y 6).

También pueden producirse otro tipo de manifestaciones dermatológicas, como hiperpigmentación (busulfán, 5-fluorouracilo, MTX, bleomicina), reacciones de hipersensibilidad cutánea (L-asparaginasa, bleomicina, antra-

cíclicos, etc.) o necrosis cutánea local por extravasación del fármaco fuera de la vena (fig. 7).

Las células de las mucosas están continuamente recambiándose, por lo que son muy sensibles a los efectos de los quimioterápicos, especialmente la mucosa del tubo digestivo. Los sínto-



Fig. 5. Facies cushingoide tras tratamiento esteroideo.



Fig. 6. Estrías esteroideas.



Fig. 7. Necrosis cutánea por extravasación de quimioterapia.



Fig. 8. Mucositis por quimioterapia.

mas varían según el fármaco y las dosis utilizadas; generalmente el signo más precoz es la mucositis, que suele aparecer a la semana del inicio del tratamiento. Las lesiones ulcerosas pueden producirse en la cavidad bucal (fig. 8), en el esófago, en el intestino delgado y en el colon, y dar lugar a disfagia, odinofagia, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, rectorragias y hematemesis. En este sentido, son particularmente tóxicos los antimetabolitos y los antibióticos antitumorales.

Efectos sobre la fertilidad

Al producirse continuamente espermatozoides en los tubos seminíferos de los testículos, la acción de algunos agentes antineoplásicos puede provocar esterilidad. En contraste, los ovocitos femeninos se producen en el nacimiento y, por ello, no son tan sensibles a la acción citotóxica como la población celular de rápido crecimiento del testículo. Los agentes alquilantes, como el clorambucilo, la ciclofosfamida y el busulfán, determinan oligospermia, azoospermia y atrofia testicular en los

varones, así como menopausia prematura en las mujeres.

Otros efectos secundarios

Por un mecanismo complejo, tanto en el tubo digestivo como en el sistema nervioso central, la mayoría de los quimioterápicos producen náuseas y vómitos durante horas después de su administración. Es un efecto transitorio y reversible, pero muy frecuente y psicológicamente adverso, de modo que en ocasiones se producen incluso antes de administrar los fármacos (vómitos anticipatorios). Cabe destacar como agentes muy emetizantes al cisplatino, las nitrosoureas y la dacarbazina.

Existen muchos otros efectos tóxicos extramedulares tanto precoces como a largo plazo de los agentes quimioterápicos, que afectan al sistema cardiovascular, al pulmón, al hígado, al sistema nervioso central, a los riñones, al metabolismo, etc., cuyo estudio se escapa del objetivo de este capítulo. Los más importantes se especifican en la tabla IV.

Cabe concluir que los agentes antineoplásicos provocan una multiplicidad

Tabla IV. Efectos tóxicos singulares de los agentes quimioterápicos

Fármacos	Efectos tóxicos
Ciclofosfamida	Cistitis hemorrágica. Secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH)
Busulfán	Pseudo-Addison, fibrosis pulmonar, cataratas
Antraciclinas	Cardiotoxicidad (dosis >400 mg/m ²)
Bleomicina	Neumonitis, hiperpigmentación cutánea
Alcaloides de la vinca	Neuropatía (polineuropatía periférica con ausencia de reflejos, fleo paralítico), síndrome de secreción inadecuada de ADH
6-mercaptopurina	Ictericia colestásica
6-tioguanina	
Metotrexato	Mucositis, neumonitis aguda, fibrosis hepática
L-asparaginasa	Pancreatitis, diabetes, disminución de los factores de la coagulación
Procarbacina	Intolerancia al alcohol (efecto antabús)
Ara-C	Conjuntivitis, toxicidad cerebelosa, perforación intestinal (dosis >18 g/m ² por vía intravenosa)
Esteroides	Úlcera péptica, hipertensión, obesidad, Cushing, diabetes, osteoporosis, psicosis, hipopotasemia

de efectos tóxicos que pueden llegar a ocasionar la muerte del paciente, y cuyo conocimiento y manejo son requisitos indispensables para la utilización de estos fármacos. También conviene destacar las alteraciones psicológicas que este tipo de tratamientos tienen sobre el paciente y su familia, por lo que resulta de la máxima importancia un apoyo psicológico continuado y el tratamiento apropiado de la supresión u otros trastornos del comportamiento.

ESTRATEGIA DE LA QUIMIOTERAPIA

Antes de iniciar el tratamiento de los pacientes con hemopatías malignas, debe decidirse si el objetivo terapéutico será curativo o paliativo. Son hemopatías potencialmente curables con quimioterapia el linfoma de Hodgkin, diferentes subtipos de linfomas

agresivos y las leucemias agudas, entre otras. Paradójicamente, rara vez son curables los linfomas indolentes, las leucemias crónicas (excepto la leucemia mieloide crónica) y el mieloma múltiple, enfermedades cuya evolución natural es mucho más lenta que las anteriormente citadas.

El tratamiento curativo tiene por objeto la erradicación de todas las células neoplásicas. Para ello se emplean combinaciones de fármacos, sin resistencia cruzada, que actúan a diferentes niveles del ciclo celular. Con ellos se intenta alcanzar el estado de remisión completa (desaparición de todos los estigmas visibles de la enfermedad y, en el caso de las leucemias, disminución del número de blastos medulares por debajo del 5%). Una vez obtenida la remisión completa, el tratamiento se dirige a eliminar las células tumorales residuales no visibles (EMR), para lo

cual continúan administrándose combinaciones de citostáticos durante un tiempo variable, dejando entre cada ciclo el tiempo necesario para la recuperación de la toxicidad medular.

El tratamiento paliativo con quimioterapia tiene por objeto contrarrestar las complicaciones cuando la enfermedad está muy avanzada (la pancitopenia por infiltración medular, el dolor por infiltración de órganos, etc.) o prevenirlas, disminuyendo la rapidez del crecimiento tumoral cuando la entidad está menos avanzada. No tiene como objetivo la curación.

Uno de los mayores obstáculos para el éxito de la quimioterapia es el desarrollo de resistencias por parte de las células neoplásicas (tabla I). Según la teoría establecida por Goldie y Coldman, la resistencia permanente a los citostáticos se desarrolla por mutación genética espontánea, y depende tanto del ritmo de mutación como del número de células neoplásicas. Esta teoría explica razonablemente la eficacia de la quimioterapia combinada, así como la relación inversa entre el número de células y la posibilidad de curación. También conlleva unas implicaciones prácticas de la máxima trascendencia:

- El tratamiento con quimioterapia ha de instaurarse en fases muy tempranas de la evolución de la enfermedad.
- Los retrasos en el tratamiento pueden disminuir notablemente la posibilidad de curación.

Una manera de superar la resistencia de las células neoplásicas a los citostáticos es el incremento de dosis de estos fármacos, lo que puede realizarse mediante el uso paralelo de factores de crecimiento hematopoyé-

tico y/o del trasplante de progenitores hematopoyéticos de un donante.

TERAPÉUTICA DE SOPORTE

La administración óptima de los agentes antineoplásicos no es posible si no se dispone de una terapéutica de soporte adecuada, que permita contrarrestar los efectos tóxicos sobre los tejidos normales. Ello requiere el trabajo en equipo de diferentes especialistas expertos en el manejo de las hemopatías malignas y la existencia de una infraestructura adecuada en la que la hemoterapia adquiere una importancia capital.

Mielosupresión

La insuficiencia medular es la complicación potencialmente más grave del tratamiento citotóxico. Su terapéutica de soporte es la que se expone en los siguientes apartados.

Anemia

Se procederá a la transfusión de concentrados de hematíes cuando aparezca síndrome anémico. En general, se recomienda mantener niveles de hemoglobina superiores a 7-8 g/dl, dependiendo de las comorbilidades cardiocirculatorias del paciente.

Profilaxis y tratamiento de las hemorragias

Los episodios hemorrágicos secundarios a trombopenia se tratan con transfusiones de concentrados de plaquetas. Los recuentos plaquetarios inferiores a $20 \times 10^9/l$ (20.000/ μ l) se han asociado a un elevado riesgo de hemorragias espontáneas graves, especial-

mente si existe infección o trastornos de la coagulación asociados, por lo que es una práctica habitual la transfusión profiláctica por debajo de esas cifras. En pacientes estables, sin clínica hemorrágica ni complicaciones asociadas, el dintel de la transfusión profiláctica se sitúa por debajo de $10 \times 10^9/l$ ($10.000/\mu l$). Por el contrario, en los sujetos con hemorragia activa es obligada la transfusión de plaquetas, independientemente del recuento plaquetario. Conviene recordar que las hemorragias en la mucosa oral pueden preceder al sangrado gastrointestinal o las del fondo de ojo a las del sistema nervioso central. También son mandatorios niveles de plaquetas superiores a $50 \times 10^9/l$ ($>50.000/\mu l$) en los pacientes que van a ser sometidos a procedimientos invasivos (punción lumbar, biopsias, endoscopias, etc.).

La disponibilidad de plaquetas puede resultar un relevante problema estratégico y debe analizarse antes de iniciar tratamientos intensivos, especialmente en los pacientes que han

desarrollado refractariedad a las mismas, ya que en estos casos se precisan plaquetas con antígenos leucocitarios humanos (HLA) compatibles (véase capítulo 31).

Profilaxis y tratamiento de la infección

Las infecciones suponen una importante fuente de morbimortalidad en las hemopatías malignas. El desarrollo de la infección en estos pacientes es un proceso multifactorial, en el que convergen dos hechos derivados de la enfermedad de base y de su tratamiento: la destrucción del sistema defensivo normal y la colonización por gérmenes potencialmente patógenos (tablas V y VI).

Los leucocitos neutrófilos son células clave en la defensa contra la infección bacteriana, de tal manera que se ha comprobado una relación inversa entre la cifra absoluta de neutrófilos y el número y la gravedad de las infec-

Tabla V. Factores que predisponen a la infección en hemopatías

Alteración de las defensas específicas

- Neutropenia
- Deficiencias de la inmunidad celular
- Deficiencias de la inmunidad humoral

Destrucción de las barreras físicas

- Úlceras en las mucosas (mucositis) y en la piel
- Catéteres intravenosos y/o vesicales

Desnutrición

Esplenectomía

Alteración de la flora microbiológica normal

Tabla VI. Gérmenes más frecuentes en las infecciones de los pacientes con hemopatías

Trastorno	Bacterias grampositivas	Bacterias gramnegativas	Hongos	Virus	Protozoos
Neutropenia (leucemias)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Bacillus</i> spp.	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>		
Alteración inmunidad celular (linfoma)	<i>Listeria</i> <i>Nocardia</i> Micobacterias	<i>Salmonella</i> <i>Legionella</i>	<i>Criptococcus</i> Histoplasma <i>Coccidioides</i>	Herpes simple Varicela zóster Citomegalovirus	<i>P. jiroveci</i> Toxoplasma
Alteración inmunidad humoral (mieloma)	<i>S. pneumoniae</i> <i>Neisseria</i>	<i>Haemophilus</i>		Herpes simple Varicela zóster (en tratamiento con bortezomid)	

ciones, especialmente cuando aquéllos descienden por debajo de $0,5 \times 10^9/l$ ($<500/\mu l$). La dinámica de la neutropenia es otro factor a tener en cuenta, ya que el riesgo infeccioso aumenta con la duración de la misma y su rapidez de instauración.

En los pacientes con leucemia aguda y en los sometidos a tratamientos con altas dosis de quimioterapia, la neutropenia suele ser intensa y prolongada, lo que unido a la lesión de las mucosas facilita el acceso directo de los gérmenes a la sangre, con el desarrollo subsiguiente de bacteriemias graves. Los gérmenes implicados en estas infecciones suelen ser bacterias gramnegativas que colonizan el tubo digestivo; sin embargo, el uso sistemático de catéteres intravenosos de larga duración propicia las infecciones oportunistas por bacterias grampositivas que colonizan la piel (tabla VI).

Los trastornos de la inmunidad celular son frecuentes en los pacientes con neoplasias linfoides y en los que reciben quimiorradioterapia o tratamiento esteroideo. Estos trastornos suelen asociarse a infecciones por reactivación de parásitos intracelulares, como las micobacterias, el *Pneumocystis jiroveci* o los virus (herpes simple, varicela zóster, citomegalovirus).

Los trastornos de la inmunidad humoral, comunes en el mieloma múltiple, y los SLP crónicos cursan con infecciones por gérmenes encapsulados.

Conviene resaltar que en estos pacientes (huésped inmunocomprometido) también pueden ocasionar infecciones los gérmenes saprofitos, que normalmente colonizan al individuo (gérmenes oportunistas). Además, tanto la hospitalización como el tratamiento favorecen la alteración de la flora microbiana endógena y la coloni-

zación por gérmenes patógenos con elevado potencial infectivo.

Las medidas preventivas contra la infección se resumen en la tabla VII. Su aplicación es variable, dependiendo del grado de riesgo de cada paciente, de sus infecciones previas y de los patógenos habituales en cada hospital. En general, en los sujetos neutropénicos graves es recomendable el aislamiento invertido, el lavado de manos, la dieta baja en bacterias y la descontaminación intestinal selectiva con antibióticos que respeten los anaerobios que impiden la colonización por gérmenes más virulentos, así como la utilización de antifúngicos y antivíricos.

El diagnóstico de la infección establecida en estos pacientes supone un desafío para el médico, ya que en muchas ocasiones no existen los signos y síntomas resultantes de la reacción

inflamatoria (tabla VIII). La fiebre es con mucha frecuencia el único hallazgo y debe ser considerada sinónimo de infección si no hay otra causa que la justifique (reacción transfusional, hipersensibilidad a fármacos). Tras una exploración clínica meticulosa en busca del foco infeccioso (orofaringe, catéter, senos paranasales, pulmón, región perianal), deben recogerse sistemáticamente hemocultivos seriados, así como cultivos de orina, esputo y de cualquier otro foco sospechoso, en un intento de documentación bacteriológica. Es mandatorio, asimismo, realizar una radiografía de tórax.

El retraso del tratamiento puede suponer la rápida diseminación de la infección y un alto índice de mortalidad. Por tanto, debe instaurarse de inmediato una terapia antibiótica empírica de amplio espectro, que cubra la

Tabla VII. Medidas preventivas contra la infección en el huésped inmunocomprometido

Disminuir fuentes exógenas de infección

- Aire: aislamiento en habitaciones individuales estériles (flujo laminar) o con aire filtrado, con filtros de alta eficacia tipo HEPA
- Alimentos y bebidas: dieta estéril o de bajo contenido en bacterias
- Agua de grifos y duchas: filtros eficaces
- Contactos: lavado de manos, mascarillas

Disminuir fuentes endógenas de infección

- Asepsia de piel y orificios naturales
- Descontaminación selectiva (cotrimoxazol o ciprofloxacino)
- Antifúngicos (fluconazol, nistatina, posaconazol)
- Antivíricos (aciclovir)

Aumentar los mecanismos de defensa

- Vacunas
- Tratamiento con gammaglobulinas
- Nutrición adecuada
- Factores de crecimiento (factor estimulante de colonias de granulocitos y de granulocitos y macrófagos)

Tabla VIII. Efectos de la neutropenia en la clínica de la infección

Aumenta	Preservada	Disminuye
Fiebre Bacteriemia asociada Mortalidad	Eritema Dolor	Inflamación Exudación, fluctuación Necrosis Disuria (infección urinaria) Consolidación (neumonía)

mayoría de los patógenos potenciales (tabla IX). Hasta hace unos años, la combinación de un betalactámico y un aminoglucósido se consideraba el tratamiento estándar en los pacientes neutropénicos febriles, ya que proporciona una magnífica cobertura sobre gramnegativos (especialmente *Pseudomonas*) y grampositivos. En el momento actual, dado el gran espectro antimicrobiano de los nuevos antibióticos, se recomienda iniciar el tratamiento empírico con un solo agente betalactámico (monoterapia) y posteriormente

añadir un aminoglucósido o un glicopéptido en función de los cultivos, de la clínica del paciente y de la respuesta inicial (tabla X).

La posibilidad de infección por hongos debe considerarse especialmente en los pacientes que persisten febriles pese a recibir terapia antibiótica. El tratamiento antifúngico empírico suele realizarse con fármacos activos frente a levaduras y hongos filamentosos, particularmente *Aspergillus* (fig. 9). La candidiasis oral o esofágica puede tratarse con nistatina o fluconazol, pero

Tabla IX. Principios generales de la antibioterapia empírica en pacientes neutropénicos

- Tratamiento inmediato con antibióticos de amplio espectro, tras recoger cultivos
- Antibióticos bactericidas intravenosos en dosis máximas
- Combinaciones sinérgicas cuando sea necesario
- Considerar el tipo de trastorno en las defensas del paciente
- Considerar los gérmenes locales y las sensibilidades
- Considerar la farmacocinética, la toxicidad y el coste
- Modificaciones del tratamiento según:
 - Cultivos
 - Serología
 - Procedimientos diagnósticos invasivos
 - Respuesta clínica y evolución

Tabla X. Antibióticos utilizados en la antibioterapia empírica

Betalactámicos

- Ureido-penicilinas: piperacilina/tazobactan
- Cefalosporinas: cefepima, ceftazidima
- Carbapenem: imipenem/cilastatina, meropenem
- Monobactamas: aztreonam

Aminoglucósidos

- Amikacina, gentamicina, tobramicina, netilmicina

Quinolonas

- Ciprofloxacino, levofloxacino

Glicopéptidos

- Vancomicina, teicoplanina

Macrólidos

- Eritromicina, claritromicina, azitromicina

Otros antibióticos

- Linezolid, tigeciclina

las infecciones fúngicas sistémicas se tratan con voriconazol, caspofungina o anfotericina B liposomal.

Las infecciones por virus del herpes simple suelen manifestarse por úlceras orales y genitales o neumonitis. No es

rara la diseminación del herpes zóster. El tratamiento precoz con aciclovir intravenoso es esencial en estos casos.

Los factores de crecimiento recombinantes, en particular el factor estimulante de colonias de granulocitos

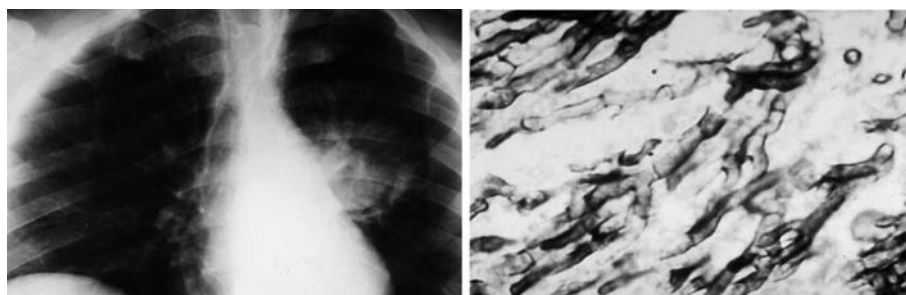


Fig. 9. Neumonía por *Aspergillus* en paciente neutropénico. En la radiografía (izquierda), se observa un mictoma. Imagen de lavado broncoalveolar del mismo paciente (derecha), donde se observan hongos filamentosos tabicados.

(G-CSF), son actualmente una herramienta fundamental en el manejo de la neutropenia posquimioterapia. Con una utilización racional de los mismos, se ha demostrado que se produce un acortamiento del periodo de neutropenia, una disminución de los procesos febriles y un acortamiento de la estancia hospitalaria. Además, como previamente se ha expuesto, permiten incrementar las dosis de los citostáticos y no retrasar los ciclos programados. Por último, también se han mostrado útiles en la movilización de granulocitos en donantes sanos para su posterior transfusión. Existen nuevas formulaciones de G-CSF con una vida media más larga, que permiten la inyección de una sola dosis subcutánea tras cada ciclo de quimioterapia, en lugar de la inyección diaria de los preparados habituales.

Cabe concluir que del manejo adecuado de los procesos infecciosos en las hemopatías malignas depende el éxito del tratamiento citostático y, en muchas ocasiones, la supervivencia de estos pacientes.

Mucositis

Puede ser secundaria a los fármacos citotóxicos y/o a problemas infecciosos asociados (herpes simple, *Candida*). Es importante realizar una cuidadosa higiene oral y usar antisépticos (clorhexidina), antifúngicos y antivíricos si procede. La lidocaína local puede disminuir el dolor, aunque suele ser preciso el uso de cloruro mórfico en perfusión intravenosa. Cuando la trombopenia impida el cepillado dental, serán eficaces los enjuagues con suero salino y bicarbonato. También son efectivos los enjuagues con ácido hialurónico, que disminuyen el dolor y favorecen la cicatrización. Si el estado nutricional del paciente se

deteriora, ha de indicarse nutrición parenteral. Una estrategia aconsejable es la revisión y el cuidado de la boca por el estomatólogo antes y durante el tratamiento con quimioterapia.

Alopecia

No existe tratamiento eficaz para la misma. La información al paciente y el uso de pelucas pueden paliar el efecto psicológico negativo.

Náuseas y vómitos

Se diferencian tres tipos de emesis:

- *Emesis aguda*: la que ocurre en las primeras 24 h de la administración de la quimioterapia.
- *Emesis retardada*: la que ocurre a partir de las 24 h de la administración del tratamiento. Se distinguen dos patrones:

– *Emesis retardada (cisplatino)*.

Suele ser menos intensa que la aguda, pero se puede prolongar hasta 3-5 días. El mecanismo parece ser distinto al que media la emesis aguda, por lo que los fármacos antiserotoninérgicos (anti-5HT3) no son en general muy útiles para su control y debe tratarse con esteroides (u hormona adrenocorticotropa) y metoclopramida. El principal factor que determina su aparición es el mal control de la emesis aguda. Su profilaxis es obligada en todos los pacientes que reciban cisplatino en dosis altas (50 mg/m²). El aprepitant, un antagonista selectivo de la neurocinina humana, se ha empleado con éxito, en monoterapia o en combinación con otros antieméticos.

– *Emesis prolongada*. Es producida sobre todo por la ciclofosfamida, el carboplatino y las antraciclina. Aunque mal conocida, parece deberse a la instauración de emesis aguda con una latencia mayor (en torno a 18-20 h). Habitualmente no se alarga más allá de 3 días y suele responder mejor a antiserotoninérgicos.

- *Emesis anticipatoria*: es la que ocurre antes de la administración de la quimioterapia. Se produce por el establecimiento de reflejos condicionados a ciertos estímulos (generalmente visuales u olfativos). El principal factor que predice su aparición es el control de la emesis en ciclos previos. Se trata habitualmente con técnicas de psicoterapia, aunque también puede mejorar con benzodiazepinas.

El tratamiento se realiza con antieméticos antes de la instauración de la quimioterapia y tras la misma. Son muy útiles los inhibidores de los receptores del ácido 5-hidroxitriptamina, como el ondansetrom y el tropisetron, y el aprepitant, un inhibidor de la neurocinina, que poseen un amplio rango antiemético y una magnífica farmacocinética. Se pueden emplear solos o asociados a esteroides. Otros fármacos útiles son la metoclopramida, la tietilperazina y la clorpromazina, y las benzodiazepinas.

Síndrome de lisis tumoral

Las alteraciones metabólicas ocasionadas por la destrucción celular son muy frecuentes en el tratamiento de las hemopatías malignas. Su máxima expresión es el síndrome de lisis tumoral (SLT), que acontece en el tratamiento de los tumores voluminosos o de rápido crecimiento (por ejemplo, el lin-

foma de Burkitt). Se caracteriza por la aparición de hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperpotasemia y elevación de la lactatodeshidrogenasa (LDH), y la clínica derivada de dichas alteraciones (insuficiencia renal, trastornos cardiacos, etc.) que puede desembocar en fallo multiorgánico. El SLT está ocasionado por la rápida liberación de metabolitos intracelulares a la circulación, y es clave su prevención, que se basa en tres aspectos: una hidratación adecuada, la alcalinización de la orina y el tratamiento con alopurinol.

La hidratación debe comenzarse 24-48 h antes del inicio de la quimioterapia con perfusiones de 2-3 l/m² de fluidos intravenosos, con el fin de lograr un alto flujo urinario (al menos 3 l/día) y de facilitar la excreción de ácido úrico.

El depósito de ácido úrico en los túbulos renales es favorecido por el pH ácido, mientras que un pH alcalino favorece el depósito de fosfato cálcico; por tanto, se debe administrar bicarbonato oral o intravenoso para mantener un pH urinario de 7, con estrecha monitorización, y retirarlo cuando la cifra de ácido úrico sea estable.

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa, que bloquea la producción de ácido úrico a partir de la xantina y la hipoxantina. Se administra en dosis de 600 mg 2 días antes del inicio de los citostáticos, seguidos de 300 mg/día durante el tratamiento con quimioterapia.

El empleo de diuréticos (manitol, furosemida), el hidróxido de aluminio para tratar la hiperfosfatemia o los aportes de electrolitos, minerales o vitaminas ha de efectuarse en concordancia con las alteraciones existentes en cada paciente y requieren una monitorización clínico-biológica frecuente.

En los pacientes de muy alto riesgo de SLT (leucitosis extremas, gran masa

tumoral, cifras de ácido úrico o LDH muy elevadas antes del inicio del tratamiento), puede ser útil el empleo de la rasburicasa, una urato oxidasa recombinante que cataliza directamente el ácido úrico y favorece su eliminación. La dosis recomendada de este fármaco es de 0,20 mg/kg/día. La rasburicasa se administra una vez al día en una perfusión intravenosa en 50 ml de solución de cloruro sódico al 9% (9 mg/ml) durante 30 min.

Apoyo nutricional

Los pacientes con enfermedades malignas hematológicas pueden presentar desnutrición a causa de la toxicidad digestiva del tratamiento quimioterápico y de un aumento de necesidades por los efectos metabólicos del tumor sobre el huésped. El apoyo nutricional se puede realizar con suplementos orales, si el paciente mantiene la ingesta, o por vía parenteral (nutrición parenteral) en caso de imposibilidad para la deglución (mucositis) o alteración importante de la motilidad intestinal.



Fig. 10. Catéter de Hickman de doble luz tunelizado.

Vías venosas: catéteres centrales

Los catéteres centrales son esenciales en la terapia de soporte. Su uso mejora mucho la calidad de los cuidados en los pacientes que requieren la administración frecuente y continuada de fármacos, transfusiones y extracciones repetidas de muestras sanguíneas o infusión de nutrición parenteral total. Existen diversos tipos de catéteres, como los Drum® o de vía central directa, para pacientes que requieren el acceso para cortos periodos de tiempo, el reservorio o Port-a-Cath®, que precisa menos cuidados de mantenimiento, y los catéteres tunelizados para aquellos que requieren infusiones durante largos periodos, así como tratamientos de apoyo. El más utilizado es el catéter tunelizado de Hickman (fig. 10).

Apoyo psicológico

Previamente se ha comentado la trascendencia del apoyo psicológico continuado a estos pacientes y, si es posible, a sus familiares. Con frecuencia, los sujetos con hemopatías malignas en tratamiento sufren episodios de supresión o crisis de ansiedad, que deben tratarse adecuadamente. La comunicación honesta, delicada e individualizada del proceso evolutivo de la enfermedad y de su tratamiento es, entre otras muchas medidas, un aspecto que el equipo asistencial no debe descuidar.

NUEVOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Como consecuencia de los grandes avances en el conocimiento de la pato-

genia de las neoplasias, en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos dirigidos específicamente contra las alteraciones patogenéticas de la enfermedad. Estos agentes biológicos actúan sobre dianas clave para el desarrollo de las células neoplásicas y, por tanto, son más eficaces y menos tóxicos que los clásicos fármacos quimioterápicos. Aunque son muchos los dirigidos frente a dianas específicas que están actualmente en investigación, cabe destacar por su reciente aplicación clínica los siguientes:

- Anticuerpos monoclonales (AcMo): rituximab y otros.
- Inhibidores de tirosina cinasas: imatinib, dasatinib, nilotinib.
- Inhibidores de proteasomas: bortezomib.
- Moduladores de la epigenética: agentes hipometilantes (5 azacitidina), inhibidores de histona deacetilasas (vorinostat).
- Inmunomoduladores: talidomida, lenalidomida.

El estudio de estos fármacos se escapa de los objetivos de este capítulo, pero vamos a detenernos en algunas consideraciones de los AcMo, cuyo uso se ha generalizado en la

práctica clínica de la Hematología y la Oncología.

Los AcMo son anticuerpos sintetizados mediante tecnología recombinante, que se dirigen específicamente contra antígenos existentes en la superficie de una célula diana, sea o no cancerígena. La unión a su ligando inicia una serie de mecanismos citotóxicos entre los que se encuentran la lisis mediada por anticuerpos y por complemento, y la inducción de la apoptosis (tabla XI).

Los AcMo se pueden utilizar solos, ligados a toxinas o isótopos radioactivos, o en combinación con agentes quimioterápicos.

Dependiendo de su origen, los AcMo se clasifican en:

- *Anticuerpo humanizado*: cuando el AcMo contiene un 90% de material humano.
- *Anticuerpo murino*: derivado únicamente de proteínas de ratón; puede provocar inmunogenicidad.
- *Anticuerpo quimérico*: está compuesto por una mezcla de material humano y murino, generalmente en una proporción 70/30%.

En la tabla XII puede verse la nomenclatura de los AcMo y en la tabla

Tabla XI. Mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales

- Neutralización de la actividad celular
- Citotoxicidad mediada por anticuerpos
- Citotoxicidad mediada por activación del complemento
- Apoptosis

Tabla XII. Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales (AcMo)

Los nombres de los AcMo tienen cuatro componentes

- Prefijo: define de forma individual el producto
 - Definición de la patología para la que se utiliza:
 - Bacteriana: *ba(c)-*
 - Cardiovascular: *-ci(r)-*
 - Immunomoduladora: *-li(m)-*
 - Tumoral: *-tu (m, z)-*
 - Viral: *-vi(r)-*
 - Origen:
 - umab*: humano
 - omab*: ratón
 - amab*: rata
 - emab*: hámster
 - imab*: primate
 - ximab*: quimérico
 - zumab*: humanizado
 - Letras para conocer que es un AcMo: *-mab*
- Ejemplos: Abciximab, AcMo cardiovascular quimérico
 Alemtuzumab, AcMo antitumoral humanizado
 Edobacomab, AcMo antibacteriano murino
 Infliximab, AcMo inmunomodulador quimérico
 Palivizumab, AcMo antiviral humanizado

XIII se exponen los de uso más común en Hematología y su mecanismo de acción. Entre todos ellos destaca el rituximab, un AcMo anti-CD20 cuya

utilización ha supuesto un incremento significativo en la supervivencia de los pacientes con linfoma no hodgkiniano y otras neoplasias linfoides B.

Tabla XIII. Anticuerpos monoclonales de uso terapéutico en Hematología

Nombre genérico/comercial	Origen	Diana	Indicaciones terapéuticas nombre aprobadas
Rituximab/MABTHERA®	Quimérico	Linfocitos B CD20	Tratamiento de pacientes con LNH, en combinación con quimioterapia CHOP
Ibritumomab Tiuxetan/ZEVALIN®	Murino	Linfocitos B CD20	Tratamiento de pacientes adultos con LNH células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab
Tositumomab I-131/BEXXAR®	Murino	Linfocitos B CD20	LNH B
Alemtuzumab/MABCAMPATH®	Humanizado	Linfocitos T y B CD52	Tratamiento de pacientes con LLC refractarios o en recaída a tratamiento con alquilantes y fludarabina
Gemtuzumab Ozogamicin/MYLOTARG®	Humanizado	Células leucémicas CD33	Tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda CD33+
Abciximab/REOPRO®	Quimérico de plaquetas GPIIb/IIIa	Receptor	Angioplastia cardiaca
Muromomab CD3/ORTHOCLONE OKT3®	Murino	Linfocitos T CD3	Tratamiento de la EICH refractaria
Daclizumab/XENAPAX®	Humanizado	Receptor de la IL-2 sobre linfocitos T activados	Tratamiento de la EICH refractaria

CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; IL-2: interleucina 2; LLC: leucemia linfocítica crónica; LNH: linfoma no hodgkiniano.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

***Por el Dr. J. M.^a Moraleda,
Dra. F. Iniesta,
Dr. A. Sánchez-Salinas**

Introducción. Fundamentos del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Tipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Aspectos técnicos del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Resultados globales del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Trasplante de donante no emparentado. Trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) consiste en la infusión intravenosa de células progenitoras hematopoyéticas (CPH), extraídas de un donante, con el objetivo de restablecer la función medular en un paciente con la médula ósea dañada o defectuosa (fig. 1).

La era moderna del TPH fue impulsada en gran medida por la experimentación animal llevada a cabo por el Dr. Donnall Thomas y su equipo en el Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle, Estados Unidos), donde se realizaron con éxito los primeros trasplantes de pacientes con leucemias avanzadas en los años setenta. Actualmente, el TPH es una terapia estándar en enfermedades congénitas o adquiridas que afectan tanto al sistema hematopoyético (anemia aplásica, leucemias) como al inmune (inmunodeficiencias, linfomas), y ello ha sido

posible gracias a los grandes avances realizados en los siguientes aspectos:

- El conocimiento de la hematopoyesis y de la biología de las CPH o células *stem*, y de nuevos métodos para su identificación, recolección, expansión, manipulación *in vitro* y trasplante.
- El descubrimiento de los antígenos de trasplante o sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA). Es conocido que los antígenos del sistema HLA son claves en el reconocimiento de lo propio y lo extraño por parte del sistema inmune, de ahí la enorme trascendencia de su compatibilidad entre el donante y el receptor, para evitar el rechazo o la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).
- El desarrollo de las técnicas de criobiología, que permiten la adecuada conservación durante mu-

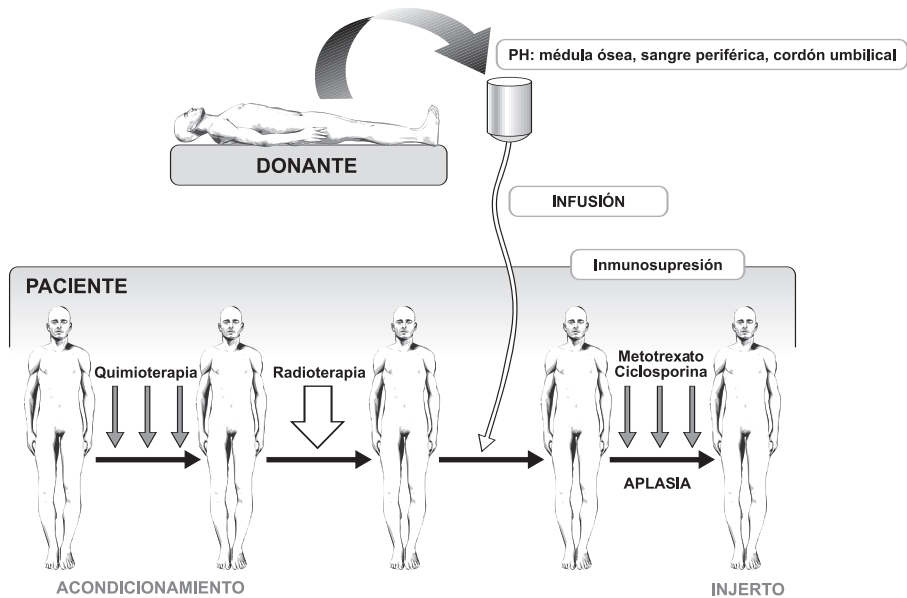


Fig. 1. Esquema del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Se indican las diferentes fases del trasplante (explicación en el texto).

cho tiempo de las células hematopoyéticas, manteniendo su viabilidad y sus características funcionales, y de las técnicas de citoaféresis, que facilitan su recolección.

- La introducción de nuevos fármacos inmunosupresores, que facilitan el injerto de las células del donante y permiten modular la respuesta inmune postrasplante, incrementando así el efecto inmune antitumoral.
- El perfeccionamiento del tratamiento de soporte de los pacientes con insuficiencia medular (terapia transfusional, unidades de aislamiento, uso de los factores de crecimiento hematopoyético) y la creación de equipos de médicos y personal de enfermería experimentados en el manejo de los mismos.

Los registros de la European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) y de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) recogen la experiencia de los equipos de trasplante. Según sus datos, en 2009 se realizaron más de 30.000 trasplantes en Europa y 2.275 en España, lo que refleja la enorme expansión de esta técnica en los últimos años.

FUNDAMENTOS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Para entender el fundamento del TPH es preciso recordar las características de las CPH, o células *stem* hematopoyéticas, particularmente su capacidad de autorrenovación, que les

permite mantener la producción de células sanguíneas a lo largo de toda la vida (tabla I). En condiciones normales sólo una pequeña proporción de estas células están proliferando activamente (habitualmente menos del 10%), para dar lugar a células comprometidas en la diferenciación. Es conocido que la infusión de un escaso número de células *stem* es suficiente para regenerar la hematopoyesis y la inmunidad. Además, las células *stem* expresan el gen de la resistencia múltiple a los fármacos (*MDR*), un mecanismo que las preserva del daño de los agentes citotóxicos, y tienen un eficiente mecanismo de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y de resistencia a la apoptosis. En este sentido, conviene recordar que las hemopatías clonales malignas se generan a partir de células *stem* tumorales que mantienen esas características, lo que explica en parte su resistencia a la quimioterapia y las recaídas tras periodos más o menos largos de remisión completa (véase capítulo 23).

El mecanismo por el cual la infusión intravenosa de las células *stem* del donante acaba implantándose en la médula ósea del receptor no se conoce con exactitud, pero en él intervienen gradientes de señales (quimioquinas) producidos por el estroma medular, como

el factor derivado estromal 1 (SDF-1). Al llegar al nicho medular, las moléculas de adhesión (molécula de adhesión de células vasculares [V-CAM] y otras), situadas en la matriz extracelular y en el estroma, proporcionan anclajes para los ligandos de superficie de las CPH (antígeno de activación tardía [VLA-4] y otros), que facilitan su alojamiento en un microambiente óptimo, donde se liberan los factores de crecimiento y citocinas, que estimulan su proliferación y maduración. Cabe señalar que, a diferencia de las células *stem*, que proceden del donante, las del estroma tienen su origen en el huésped.

La identificación y la purificación de las CPH han sido posibles merced a la introducción de los cultivos celulares *in vitro* y, sobre todo, al empleo de los anticuerpos monoclonales, que se han utilizado para caracterizar las moléculas de la superficie de estas células. Hoy sabemos que el antígeno CD34 y el receptor para el factor de crecimiento de células *stem* (c-kit, CD117) son moléculas que se expresan en la superficie de las CPH pluripotenciales más primitivas (tabla I). Esta subpoblación celular no expresa el antígeno DR, ni otros antígenos específicos de línea celular, propios de las subpoblaciones más diferenciadas, como el CD3 (linfocitos T),

Tabla I. Características de las células progenitoras hematopoyéticas

- Autorrenovación
- Diferenciación en todas las líneas hematopoyéticas
- Capacidad de reconstituir la hematopoyesis e inmunidad a largo plazo
- Habitualmente en fase G0 (10% en ciclo activo)
- Expresión del gen *MDR**
- Fenotipo CD34+, CD117+, DR-, Lin-**

*MDR: gen de la resistencia múltiple a los fármacos.

**Lin-: negativas para antígenos específicos de línea.

CD19 (linfocitos B) o CD33 (células mieloides). Al poner una de estas células en cultivo semisólido a largo plazo, se desarrollan colonias de precursores eritroides, mieloides, megacariocíticos y linfoides, lo que apoya su naturaleza pluripotencial (véase capítulo 1). La identificación inmunofenotípica de las células progenitoras CD34+ mediante citometría de flujo nos permite recolectar el número apropiado para el trasplante, seleccionarlas específicamente o incluso incrementarlas mediante técnicas de expansión *in vitro*.

Dado que es posible la restauración de una hematopoyesis e inmunidad normales mediante la infusión de células *stem* de un donante sano, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) parece un tratamiento lógico en las enfermedades que afectan a ambos sistemas. Por otra parte, es conocido que la toxicidad medular es el principal efecto secundario de la quimioterapia. Esto li-

mita el empleo de dosis muy altas, necesarias en muchos casos para vencer la resistencia que las células tumorales desarrollan frente a los agentes citostáticos administrados en dosis convencionales. El rescate de la función medular mediante el trasplante de CPH ofrece la posibilidad de usar dosis mieloablativas de citostáticos, potencialmente curativos en una amplia variedad de neoplasias. En el caso del trasplante alogénico, se infunden también células inmunocompetentes sanas que pueden eliminar las células *stem* tumorales residuales (fig. 1).

TIPOS DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

En la tabla II se especifican los tipos de TPH que actualmente se consideran en la práctica clínica, clasificados según diferentes conceptos.

Tabla II. Tipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Según diferencias genéticas e inmunológicas entre donante-receptor

- TPH singénico (gemelo univitelino)
- TPH alogénico:
 - De hermano HLA-idéntico
 - De familiar parcialmente compatible
 - De donante no emparentado altruista
 - De sangre de cordón umbilical
- TPH autólogo

Según la fuente de progenitores hematopoyéticos

- TPH de médula ósea
- TPH de sangre periférica movilizada
- TPH de sangre de cordón umbilical

Según la intensidad del acondicionamiento

- TPH con acondicionamiento mieloablativo
- TPH con acondicionamiento de intensidad reducida

Tabla III. Tipos de trasplante y características diferenciales

	Alogénico	Singénico	Autólogo
Edad máxima (años)	55-65	55-65	70-75
Donante	Diferente	Diferente del receptor	El mismo receptor del receptor
Problema de obtención	Encontrar donante HLA idéntico	Gemelo univitelino	Número adecuado de células <i>stem</i> no contaminadas
Complicación clave	Enfermedad del injerto contra el huésped	Recaída	Recaída
Sustitución de médula anómala	Sí	Sí	No
Efecto injerto contra leucemia	Sí	No	No

De acuerdo con las diferencias genéticas e inmunológicas entre el donante y el receptor, podemos considerar tres tipos de trasplantes:

- *Trasplante singénico*: las CPH proceden de un hermano gemelo univitelino sano y, por tanto, son idénticas desde un punto de vista genético e inmunológico.
- *Trasplante alogénico*: se refiere al trasplante efectuado entre individuos de una misma especie. Las CPH provienen de un donante sano, habitualmente un hermano HLA compatible, de un familiar parcialmente compatible o de un donante no emparentado (DNE) voluntario. En este tipo de trasplante sí existen diferencias genéticas e inmunológicas. Por tanto, además del rechazo convencional, puede existir, en sentido inverso, el ataque de las células inmunocompetentes que se infunden, hacia los órganos del receptor o EICH.

- *Trasplante autólogo*: las CPH del propio paciente, previamente criopreservadas y almacenadas, se infunden para reconstituir la hematopoyesis y la inmunidad. Para ello, se extraen en un momento en el que no exista evidencia de infiltración medular por la enfermedad de base.

Cada variedad de trasplante tiene sus indicaciones precisas y sus complicaciones características. A grandes rasgos, los principales problemas del alo-TPH son los derivados del rechazo, de la EICH y de la escasez de donantes adecuados, mientras que el principal problema relacionado con el TPH autólogo es la recaída de la enfermedad de base (tabla III).

Histocompatibilidad

Una de las principales limitaciones del alo-TPH es que no todos los sujetos poseen un donante adecuado. El do-

nante ideal es un hermano HLA "idéntico", admitiéndose como tal al que muestra identidad en los *loci* A, B, C y DR del sistema HLA, determinados mediante técnicas moleculares de baja resolución en los tres primeros y de alta en el DR.

Los antígenos del sistema HLA son glucoproteínas presentes en la membrana de las células nucleadas de todos los mamíferos, cuyos genes se hallan localizados en el brazo corto del cromosoma 6 y que son determinantes en el reconocimiento de lo propio y lo extraño por parte de los linfocitos T (véase capítulo 16). La región 6p21.31 se encuentra organizada en varias subregiones denominadas de "clase I, II y III" (fig. 2). Los genes de clase I codifican las cadenas alfa de los antígenos A, B y C, que se unen a la $\beta 2$ microglobulina para formar la molécula completa, mientras que los genes de clase II codifican las cadenas alfa y beta de los antígenos HLA-DR. Las reacciones más intensas del trasplante se producen cuando existe

incompatibilidad entre el donante y el receptor en estos antígenos, denominados "antígenos mayores de histocompatibilidad". Dada la gran cantidad de variantes polimórficas de estas moléculas resulta de una gran importancia tipificarlas con precisión mediante técnicas de biología molecular de alta resolución, ya que las disparidades donante-receptor incrementan proporcionalmente la posibilidad de rechazo, de EICH y de la mortalidad. En contraste, los antígenos menores de histocompatibilidad son péptidos únicos derivados de proteínas polimórficas distintas del complejo mayor de histocompatibilidad, que pueden diferir entre el donante y el receptor, que generan respuestas inmunes más débiles y que pueden ser responsables de la EICH aguda, cuando el donante es un hermano HLA idéntico. Los genes de clase III localizados entre las regiones I y II codifican moléculas diversas y constituyen *loci* menores de histocompatibilidad. Los *loci* A, B, C y DR están estrechamente ligados entre sí y

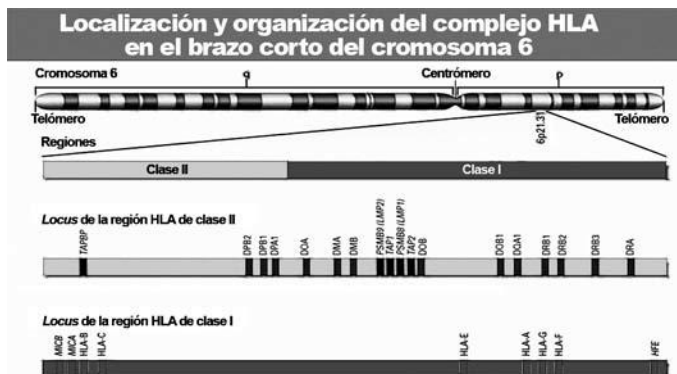


Fig. 2. Localización y organización del complejo HLA en el brazo corto del cromosoma 6. Los genes más importantes para el trasplante son el A, B y C de clase I y el DR de clase II. La diferencia en cualquiera de ellos entre donante y receptor aumenta la posibilidad de rechazo y de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

se heredan en bloque, en un haplotipo de cada progenitor, de forma mendeliana codominante, de ahí que la posibilidad entre dos hermanos de compartir el mismo HLA sea del 25%. La fórmula para calcular la probabilidad de que una determinada persona tenga un hermano HLA "idéntico" es: $1-(0,75)^n$, donde n es el número de hermanos, aunque, como es lógico, puede haber pacientes con un único hermano que sea compatible y otros con muchos hermanos sin que ninguno sea compatible.

En los pacientes con indicación de trasplante alogénico sin hermano HLA-idéntico existen dos alternativas: utilizar un DNE de médula ósea o sangre periférica HLA compatible, o bien recurrir al empleo de CPH de sangre de cordón umbilical (SCU). En ambos casos se realiza una búsqueda en los registros nacionales e internacionales de donantes voluntarios y de bancos de SCU, respectivamente. En nuestro país, la búsqueda se canaliza a través de la Fundación Carreras, también responsable del Registro Español de Donante de Médula Osea (REDMO), que realiza esta labor con una gran eficacia. Como es lógico, la posibilidad de conflictos inmunológicos (rechazo, EICH) y, en consecuencia, la morbimortalidad del procedimiento es superior en el trasplante de DNE con respecto al de hermano HLA compatible. Sin embargo, estas diferencias prácticamente desaparecen si el donante tiene identidad alélica en los *loci* A, B, C y DRB1 o existe una sola disparidad. Como existen dos alelos para cada uno de los cuatro *loci* mencionados, se entiende como "identidad 8/8" cuando no existen diferencias entre el donante y el receptor o "identidad 7/8" cuando existe una sola disparidad. Actualmente, gracias al desarrollo de grandes registros de donantes volunta-

rios, que hoy en día superan los 12 millones, se puede localizar un donante apropiado en el 50-65% de los pacientes de raza caucásica. Según los datos del REDMO, el tiempo medio para encontrar un donante es de unos 50 días. La búsqueda de CPH de SCU suele realizarse paralelamente y es mucho más rápida (tiempo medio 11 días). Esto es debido a que en el caso de SCU no se exige una compatibilidad HLA tan estricta, dado que las células del cordón umbilical son más inmaduras y provocan menos inmunorreactividad. De hecho, se estudian sólo tres *loci* (A y B y DRB1) y se amite el trasplante con cuatro a seis identidades alélicas.

En los pacientes con enfermedad de muy alto riesgo que, pese a todo, no encuentran donante HLA compatible apropiado, cabe considerar el trasplante de un familiar con el que compartan al menos un haplotipo (habitualmente los padres en trasplantes infantiles); son los denominados "trasplantes haploidénticos".

ASPECTOS TÉCNICOS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Indicaciones

Las indicaciones más habituales del TPH se exponen en la tabla IV. El trasplante autólogo se emplea con más frecuencia en los mielomas y linfomas, y el alogénico, en las leucemias agudas y la aplasia medular. Los criterios específicos según las diferentes enfermedades se estudian en los capítulos correspondientes.

En general, el trasplante suele indicarse cuando la enfermedad tiene escasas posibilidades de curarse con qui-

Tabla IV. Indicaciones más habituales del trasplante de progenitores hematopoyéticos

	TMO alogénico y singénico	TMO autólogo
Enfermedades adquiridas	Leucemias agudas (LMA, LLA) Síndromes mielodisplásicos Síndromes mieloproliferativos Leucemia linfática crónica Linfomas (LNH, LH) Mieloma múltiple Aplasia medular grave Hemoglobinuria paroxística nocturna	Linfomas Mieloma múltiple Leucemias agudas Amiloidosis Enfermedades autoinmunes Tumores sólidos: - Neuroblastoma - Tumores germinales - Sarcoma de Ewing - Sarcoma de partes blandas
Enfermedades congénitas	Talasemia mayor Anemia de células falciformes Anemia de Fanconi Anemia de Blackfan-Diamond Neutropenia de Kostmann Síndrome de Wiskott-Aldrich Enfermedad granulomatosa crónica Inmunodeficiencia combinada grave Otras inmunodeficiencias congénitas Osteopetrosis Defectos congénitos del metabolismo	

LH: linfoma de Hodgkin; LLA: leucemia linfática aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LNH: linfoma no Hodgkin; TMO: trasplante de médula ósea.

mioterapia convencional. Por ello la mayoría de las indicaciones admitidas se realizan en el momento en que el paciente responde mal o recae tras la quimioterapia inicial. También se definen indicaciones basadas en factores pronósticos que predicen un alto riesgo de recaída, habitualmente una genética adversa. La indicación del TPH es un proceso individualizado en el que se debe tener en cuenta no sólo la enfermedad y sus factores pronósticos sino también las características de cada paciente, como la edad, las comorbilidades y su entorno de apoyo familiar, entre otros aspectos. Por último, también hay que

considerar el tipo de trasplante más adecuado para cada paciente y el momento de realizarlo. En la tabla IX del capítulo 12 se expone una puntuación de factores de riesgo que influyen en la mortalidad relacionada con el trasplante, útil para orientar el equilibrio riesgo-beneficio del procedimiento, elaborada por el grupo europeo de trasplante EBMT.

Fuentes de células 'stem'

Hasta hace pocos años las CPH se obtenían exclusivamente de la médula ósea, de ahí el nombre de "trasplante

de médula ósea" (TMO). Actualmente se emplean también los progenitores hematopoyéticos (PH) de sangre periférica movilizada y los PH de SCU (tabla II).

Las técnicas de citometría de flujo nos permiten cuantificar el porcentaje de CPH CD34+. Estas células suponen el 1-3% de las células mononucleares de la médula ósea y un porcentaje mucho menor de las de la sangre periférica. Sin embargo, la administración de factores de crecimiento hematopoyético granulocítico, como el factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano (rhG-CSF; Neupogén®) o el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CS), estimula la proliferación medular de las CPH y su liberación a sangre periférica liberando los anclajes que las células CD34+ tienen con las células del estroma y la matriz extracelular. Este fenómeno, denominado "movilización", provoca un incremento transitorio de hasta 100 veces el porcentaje de células CD34+ en la sangre periférica, lo que facilita su recolección en gran número mediante leucoaféresis para su posterior trasplante (tabla V). Una situa-

ción similar se produce en el periodo de recuperación hematopoyética después de administrar quimioterapia, e incluso mayor con la combinación de ambas (quimioterapia seguida de factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]). Nuevos factores estimulantes como el plerixaflor, un antagonista del ligando CXCR4, actúan sinérgicamente con el G-CSF y se están utilizando con buenos resultados en los donantes o pacientes que no respondan bien con G-CSF en monoterapia.

El TPH de sangre periférica proporciona un implante más precoz que el de la médula ósea, al acortar el periodo de aplasia y reducir sus complicaciones. Ello se explica por el mayor contenido de progenitores CD34+ en el inóculo infundido. Sin embargo, en el contexto alogénico, el mayor número de linfocitos y otras células inmunorreactivas incrementa el riesgo de EICH, como veremos posteriormente. El TPH de sangre periférica, por su sencillez y eficacia, es la fuente de CPH más utilizada actualmente.

Otra fuente de células stem es la SCU. Ésta tiene una alta proporción de

Tabla V. Fuentes de progenitores hematopoyéticos (PH) y rasgos diferenciales

Fuente de PH	% células CD34+/ volumen harvest (total CD34/kg)	Enfermedad del injerto contra el huesped agudo/crónico	Injerto hematopoyético/ reconstitución inmune
Médula ósea	1-3%/1-1,5 l (3 x 10 ⁶ /kg)	+ / +	+ / +
Sangre periférica movilizada	1-4%/10-20 l (5 x 10 ⁶ /kg)	+ / ++	++ / ++
Cordón umbilical	0,1-0,8%/0,1 l (0,3 x 10 ⁶ /kg)	± / +	± / ±

CPH CD34+, pero además son inmunológicamente inmaduras y tienen una escasa inmunorreactividad, por lo que inducen menos EICH. En contrapartida, el volumen de sangre extraído es escaso, y también lo es el número total de células CD34+, por lo que existe un mayor riesgo de rechazo; además, la recuperación inmune es lenta, con el consiguiente incremento de infecciones, particularmente víricas. La SCU tiene otras ventajas, como su disponibilidad inmediata, la ausencia de riesgo para el donante y que no vehicula enfermedades infecciosas. En los últimos años, los bancos de SCU han aumentado el número y la calidad de las unidades almacenadas, lo que se ha traducido en un notable incremento de los trasplantes realizados con esta fuente de PH, particularmente en niños y en pacientes de minorías raciales o con HLA poco frecuentes.

Las características diferenciales de las fuentes de PH más utilizadas se exponen en la tabla V. Los componentes celulares de cada una de ellas son diferentes, no sólo en el número de células CD34+ sino también en el de linfocitos y otras células accesorias. Todo ello implica un diferente comportamiento en el injerto, las reacciones inmunes, las complicaciones y los resultados esperables, que es necesario considerar al elegir el tipo de trasplante para un paciente concreto.

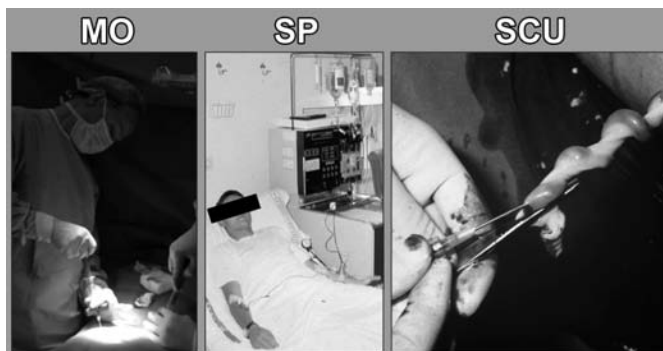
Extracción y conservación de los progenitores hematopoyéticos

La extracción (*harvest*) de CPH de médula ósea se realiza en el quirófano en condiciones estériles bajo anestesia general, aunque también se admite la raquianestesia. La extracción es realizada por dos operadores simultánea-

mente, que extraen la sangre medular mediante múltiples punciones en ambas crestas ilíacas posteriores y, en ocasiones, en las anteriores y en el esternón (fig. 3). En cada punción se extraen 2-5 ml para llegar a un volumen total de aproximadamente 1 l (máximo 15 ml/kg de peso). El objetivo es obtener más de 3×10^8 células mononucleadas/kg del receptor ($>4 \times 10^6$ células CD34+/kg). Una vez extraída, la médula heparinizada y filtrada puede infundirse directamente por vía intravenosa mediante un catéter central al receptor o conservarse para una utilización posterior. En el caso del trasplante autólogo, la médula extraída se procesa en el laboratorio, concentrando el componente mononuclear y mezclándolo con soluciones criopreservadoras que permiten su congelación programada y su posterior almacenamiento en nitrógeno líquido a -196°C . Las técnicas actuales de criopreservación aseguran una viabilidad superior al 90% de las células procesadas, permitiendo así su utilización incluso años después de su extracción.

Como previamente se ha comentado, las CPH pueden obtenerse de sangre periférica mediante leucoaféresis, tras la movilización del donante con factores de crecimiento asociados o no a quimioterapia (fig. 3). Esta técnica presenta las ventajas de no precisar anestesia general, de que se realiza de forma ambulatoria y de que es más cómoda para el donante. Además, puede utilizarse en pacientes con fibrosis medular y en los que presentan contraindicación para la anestesia. El número de células CD34+ necesarias para un trasplante autólogo se estima en más de 2×10^6 /kg del receptor y en más de 4×10^6 /kg del receptor para trasplante alogénico. La criopreservación y la infusión se realizan de manera similar a como se hace

Fig. 3. Extracción (*harvest*) de progenitores hematopoyéticos de médula ósea (MO), sangre periférica (SP) movilizada con G-CSF y sangre de cordón umbilical (SCU).



en la médula ósea. Conviene destacar que el riesgo para el donante en cualquiera de las dos técnicas es prácticamente nulo y que la recuperación sin secuelas es inmediata.

Las CPH de la SCU se obtienen inmediatamente tras el parto y, una vez ligado el cordón, puncionando la vena umbilical y recogiendo su contenido en bolsas de recolección heparinizadas y estériles (fig. 3). Para realizar un TPH de SCU se requiere un número mínimo de $2,5 \times 10^7$ células nucleadas/kg de receptor y más de $2,5 \times 10^5$ células CD34+/kg. Las técnicas de criopreservación e infusión no varían.

Tratamiento 'in vitro' de las células 'stem'

Tras su extracción, las CPH tanto de médula ósea como de sangre periférica pueden ser procesadas en el laboratorio con tres objetivos fundamentales:

- Eliminación de las células responsables de la EICH (depleción de linfocitos T).
- Destrucción de las células tumorales contaminantes (depuración o limpieza *in vitro*).

- Depleción de hematíes en caso de incompatibilidad de grupo AB0.

La depleción de linfocitos T se utiliza en el TMO alogénico y disminuye significativamente la incidencia de EICH, pero aumenta paralelamente la de recaídas y de fallo del injerto. Actualmente se investiga la depleción parcial, eliminando determinadas subpoblaciones de linfocitos T, en un intento de preservar los efectos beneficiosos y eliminar los adversos. Para ello suelen emplearse anticuerpos monoclonales dirigidos contra las células T que se quieran eliminar, asociados a complemento (selección negativa). Otro método frecuentemente empleado es la selección de células CD34+. En este caso, se incuban las células progenitoras con un anticuerpo monoclonal anti-CD34 ligado a una vitamina (biotina) o a microesferas magnéticas. Después se pasa la mezcla por una columna con avidina (que se une fuertemente a la biotina) o con un imán, con lo que las células CD34+ se quedan adheridas, y se separan del resto (selección positiva). Las técnicas de selección se suelen usar en situaciones de muy alto riesgo de EICH como en los trasplantes de DNE o en los haploidénticos y menos frecuentemente en los tras-

plantes alogénicos de CPH de sangre periférica.

Aunque no se conoce con exactitud la relevancia que en las recaídas pueda tener la contaminación tumoral del material infundido en el trasplante autólogo, sí es una posibilidad demostrada en la leucemia mieloblástica, los linfomas de bajo grado y algunos tumores sólidos, como el cáncer de mama o el neuroblastoma. Con este fundamento, se ha intentado la depuración tumoral de la médula a infundir. Entre los métodos más empleados se encuentran la incubación con agentes citostáticos, con anticuerpos monoclonales dirigidos contra las células tumorales, o métodos físicos (elutriación). También se han empleado métodos de selección positiva. Además de los problemas técnicos (inespecificidad del fenotipo tumoral, heterogeneidad de las células clonogénicas, resistencia de las tumorales), no existen estudios aleatorizados que hayan demostrado la eficacia de estos procedimientos, y se mantienen en el ámbito experimental.

Cuando existe incompatibilidad de grupo ABO entre donante y receptor, el producto celular puede depleccionarse de hematíes antes de ser infundido para evitar reacciones inmunohe-molíticas.

Preparación del receptor (acondicionamiento). Infusión de los progenitores hematopoyéticos

Inmediatamente antes del TPH, los pacientes reciben un tratamiento, que generalmente incluye una combinación de radioterapia y/o quimioterapia en dosis mieloablativas, que se conoce como "régimen de acondicionamiento". Su objetivo es múltiple, según la natu-

raleza de la enfermedad: 1) lograr una adecuada inmunosupresión en el receptor para evitar el rechazo del injerto; 2) erradicar el clon neoplásico o genéticamente alterado, y 3) proporcionar espacio en el nicho medular para la nueva hematopoyesis. El régimen de acondicionamiento también puede aumentar la respuesta inmunológica antitumoral, ya que al destruir las células neoplásicas se exponen nuevos péptidos tumorales a las células presentadoras de antígeno y éstas los exponen a los linfocitos T, que se activan y pueden eliminar las células neoplásicas residuales. En la tabla VI se resumen los regímenes de acondicionamiento más ampliamente utilizados. La irradiación corporal total (ICT) es mieloablativa e inmunosupresora. Además, no tiene resistencia cruzada con la quimioterapia, es independiente del flujo sanguíneo y alcanza los "santuarios", como el sistema nervioso central, a los que la quimioterapia no accede apropiadamente. Para disminuir su toxicidad, la radioterapia se da en varias fracciones, a lo largo de 2-4 días con protección de los pulmones cuando se alcanzan los 8 Gy. En el trasplante alogénico, el acondicionamiento varía según la enfermedad de base; así, en las neoplasias hematológicas la combinación estándar es la ciclofosfamida en dosis altas (60 mg/kg de peso durante 2 días), seguida de ICT en dosis de 10-12 Gy, o asociada a busulfán (4 mg/kg durante 4 días), mientras que para la aplasia medular suele utilizarse ciclofosfamida (50 mg/kg durante 4 días) asociada a globulina antitumórica (ATG). En el trasplante autólogo los más frecuentemente empleados son el melfalán (200 mg/m²) para el mieloma y el esquema BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán) para los linfomas.

Tabla VI. Regímenes de acondicionamiento más utilizados en el trasplante de progenitores hematopoyéticos

- Basados en irradiación corporal total (ICT):
 - Ciclofosfamida + ICT 10-12 Gy
 - Etopósido + ICT
 - Melfalán + ICT
- Basados en quimioterapia sola:
 - Busulfán + ciclofosfamida
 - Carmustina + etopósido + citarabina + melfalán (BEAM)
 - Ciclofosfamida + etopósido + carmustina (CVB)
 - Melfalán 200
 - Busulfán + melfalán + thiotepa
 - Ciclofosfamida + carboplatino + thiotepa (STAMP-V)
 - Ciclofosfamida + globulina antitumoral (ATG)
- Acondicionamientos de intensidad reducida:
 - Fludarabina + ciclofosfamida
 - ICT 2 Gy ± fludarabina
 - Fludarabina + busulfán ± ATG
 - Fludarabina + melfalán ± alemtuzumab

Recientemente, se ha descubierto que nuevos fármacos con alto poder inmunosupresor como la fludarabina asociados a otros citostáticos o irradiación en dosis bajas pueden ser suficientes para obtener un injerto alogénico e impedir el rechazo, sin necesidad de emplear altas dosis de quimiorradioterapia. Los trasplantes alogénicos que utilizan estos regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) o no mieloablativos (tabla II), también denominados "minitransplantes", basan su eficacia en el poderoso efecto citotóxico de los linfocitos T del donante contra las células neoplásicas del receptor. Los AIR han supuesto un gran avance, ya que al disminuir la toxicidad se pueden aplicar a personas de más edad o con comorbilidades en los que esté indicado un alotrasplante (véase apartado correspondiente).

A las 24-48 h de finalizar el régimen

de acondicionamiento, se infunden las CPH, ya sea inmediatamente tras su recolección o tras descongelarlas si estaban criopreservadas. La infusión se



Fig. 4. Infusión de progenitores hematopoyéticos a través de una vía central (catéter de Hickman).

realiza a través de un catéter venoso central de doble luz (catéter de Hickman), que resulta imprescindible para el manejo de estos pacientes y para el tratamiento de soporte (fig. 4).

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Son consecuencia de la toxicidad del acondicionamiento sobre los órganos y tejidos, y de los problemas inmunológicos derivados del aloinjerto en el caso del trasplante alogénico. Aunque hay que considerarlas como un todo, las complicaciones derivadas del TPH se clasifican en precoces y tardías según su relación temporal con el trasplante (tabla VII).

Complicaciones precoces

Aplasia medular y mucositis

La administración de altas dosis de quimioterapia y radioterapia provoca la supresión total de la función medular durante varias semanas, hasta que las células progenitoras trasplantadas empiezan a producir los elementos formes de la sangre. El injerto, considerando como tal la aparición en la sangre periférica de cifras de leucocitos neutrófilos superiores a 500/ μ l y de plaquetas superiores a 20.000/ μ l, suele aparecer entre la segunda y la cuarta semanas postrasplante, dependiendo, entre otros factores, del número y de la fuente de CPH utilizada y/o del uso de factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF) postrasplante. En el

Tabla VII. Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Complicaciones precoces

- Insuficiencia medular
- Mucositis
- Fallo de injerto
- Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva hepática)
- Neumonitis intersticial
- Enfermedad del injerto contra el huésped aguda
- Neurotoxicidad
- Cardiotoxicidad

Complicaciones tardías

- Enfermedad del injerto contra el huésped crónica
- Inmunodeficiencia: infecciones
- Trastornos endocrinos: hipotiroidismo, esterilidad, trastornos del crecimiento
- Trastornos oculares: cataratas, síndrome seco
- Enfermedad pulmonar: obstructiva (bronquiolitis obliterante) y restrictiva
- Autoinmunidad exacerbada: anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, etc.
- Enfermedad ósea: osteoporosis, necrosis aséptica
- Recaída de la enfermedad de base
- Segundas neoplasias

periodo de aplasia hasta que se alcanza el injerto, son esenciales las transfusiones de hemoderivados, la profilaxis antiinfecciosa y otras terapias de soporte, que se han detallado en el capítulo 23. En los trasplantes con AIR, la aplasia es menos intensa y de menor duración y, por tanto, la necesidad de soporte transfusional, mucho menor.

Simultáneamente, se producen efectos tóxicos sobre otros tejidos (tabla VII). La mucositis orofaríngea es muy dolorosa y requiere el uso de narcóticos. La mucositis intestinal ocasiona náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, que pueden requerir nutrición parenteral. Además, la rotura de la barrera mucosa favorece la entrada al torrente circulatorio de los gérmenes endógenos de la orofaringe (grampositivos) y el colon (gramnegativos), con el consiguiente peligro de bacteriemia. Para su tratamiento, son importantes la monitorización de los balances, la reposición hidroelectrolítica, una dieta adecuada baja en bacterias, la profilaxis antibiótica y los analgésicos. También pueden verse afectadas la mucosa genitourinaria, particularmente si se emplea ciclofosfamida en dosis altas, que puede producir cistitis hemorrágica, la cual se previene con

hiperhidratación y el empleo de mesna, y la mucosa pulmonar.

Ya se ha comentado que durante este periodo las medidas de soporte proporcionadas por un equipo con experiencia en unidades especializadas de trasplante resultan cruciales para la supervivencia del paciente (véase capítulo 23).

Problemas infecciosos

El paciente sometido a TPH padece una profunda inmunosupresión a la que contribuyen diversos factores: el tratamiento de acondicionamiento, la enfermedad de base, y la EICH y su tratamiento, entre otros. Todo ello, además de la rotura de las barreras mucosas, favorece en gran medida el desarrollo de infecciones graves por gérmenes oportunistas que pueden ser mortales hasta en el 5-10% de los pacientes. La frecuencia temporal de las infecciones postrasplante se esquematiza en la tabla VIII.

Días 0 a +30

En los días siguientes al trasplante y hasta que se produce el injerto, las

Tabla VIII. Características de las infecciones asociadas al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH)

Tipo de infección	Bacterias G+ y G- Virus del herpes simple <i>Cándida/Aspergillus</i>	Citomegalovirus (CMV) <i>Aspergillus</i> <i>P. jirovecii/Toxoplasma</i>	Bacterias encapsuladas Varicela zóster/CMV <i>P. jirovecii/Toxoplasma</i>
Día post-alo-TPH	Días 0 a +30	Días +30 a +100	>100 días
Problema clínico subyacente	Neutropenia Mucositis	Enfermedad del inerto contra el huésped aguda Inmunodeficiencia	Enfermedad del inerto contra el huésped crónica Inmunodeficiencia

infecciones están facilitadas por la intensa neutropenia (granulocitos <500 μ l), la inmunosupresión, y la mucositis orofaríngea y gastrointestinal, y por ello son fundamentalmente bacterianas y micóticas, aunque también puede existir reactivación del virus herpes simple. Antes del uso generalizado de catéteres intravenosos y de profilaxis antimicrobianas, las infecciones se debían fundamentalmente a gérmenes gramnegativos, pero actualmente los grampositivos, especialmente estafilococos coagulasa negativos, son los más comunes. Las infecciones fúngicas suelen ser por *Candida* y en menor frecuencia por *Aspergillus*. La forma clínica más habitual es la candidiasis oral y esofágica. Menos común, aunque mucho más graves, son las candidiasis sistémicas o la aspergilosis pulmonar.

Días +30 a +100

Durante este periodo, la función medular se ha recuperado gracias al injerto y el paciente supera el estado de neutropenia; sin embargo, persiste una profunda depresión de su inmunidad adquirida, tanto humoral como celular. Además, es el momento en el que suele aparecer la EICH aguda, que precisa de tratamiento con esteroides, lo que aumenta la situación de inmunodeficiencia. Las infecciones son fundamentalmente por citomegalovirus (CMV) y en menor grado por hongos como el *Aspergillus* o por microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jiroveci* o *Toxoplasma*.

Pasados más de 100 días

El riesgo de infección en este momento es inferior a los periodos anteriores y varía de un paciente a otro,

dependiendo de cómo se esté normalizando su respuesta inmunitaria y de la presencia o no de EICH crónica y su tratamiento. En el contexto de la EICH crónica, las infecciones bacterianas por cocos grampositivos y otros gérmenes encapsulados son frecuentes. También existe un incremento en la incidencia de infecciones víricas, especialmente del grupo herpes zóster y otros microorganismos oportunistas como *P. jiroveci*.

En cada periodo del trasplante, particularmente el alogénico, se establecen unas medidas profilácticas encaminadas a disminuir la tasa de infecciones. Es habitual la profilaxis antibacteriana con antibióticos de amplio espectro como las quinolonas durante la neutropenia. La profilaxis antifúngica se realiza con aciclovir, y la anfifúngica, con derivados azólicos. La monitorización de la infección citomegálica mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y de la infección por *Aspergillus* con el galactomanano y las técnicas de imagen sirven de guía para implementar tratamientos precoces con ganciclovir y voriconazol, respectivamente. Estas medidas han contribuido a disminuir la alta morbimortalidad de este tipo de infecciones y deben mantenerse mientras perdure la inmunosupresión debida a la EICH y su tratamiento.

Fallo de injerto o rechazo

Entendemos por "fallo de injerto", "fallo de implante" o "rechazo", la incapacidad de las células *stem* trasplantadas para reconstituir la hematopoyesis y la inmunidad en el receptor, y se distingue el fallo de injerto primario, cuando nunca se recuperan los neutrófilos y las plaquetas, del secundario, si aparecen inicialmente y luego se pierden.

Además de efectuar hemogramas diarios para confirmar el aumento de las células hemoperiféricas, en el caso de los trasplantes alogénicos se realizan estudios de quimerismo para comprobar si la reconstitución hematopoyética procede del donante, del receptor o de ambos (quimera mixta). Para ello antes del trasplante se identifican polimorfismos en el ADN de las células que son diferentes entre el donante y el receptor. Tras el trasplante y una vez alcanzado el injerto, se vuelven a estudiar los citados polimorfismos mediante técnicas de PCR. La quimera mixta puede ser indicativa de fallo de injerto y/o de recaída de la enfermedad de base.

El fallo de injerto puede ser consecuencia de la infusión de un número insuficiente de CPH, o de alguna subpoblación linfocitaria necesaria para el implante. También puede estar ocasionado por un microambiente medular inadecuado en el receptor (por ejemplo, fibrosis medular). El fallo de injerto es indistinguible del rechazo, pero este último se debe a las células inmunocompetentes del receptor, que reconocen como extrañas las CPH infundidas y las eliminan. El rechazo es la otra imagen del espejo de la EICH, que veremos a continuación, y la incidencia de las dos está en relación inversa con el grado de compatibilidad HLA.

La incidencia de fallo del injerto es mayor en los pacientes con aplasia medular, en los que reciben acondicionamientos poco inmunosupresores o un injerto deplecionado de linfocitos T. También es más frecuente en los trasplantes con incompatibilidad HLA (DNE, haploidénticos) y en los que se infunden pocas células CD34+ (SCU). Su prevención incluye el incremento de la inmunosupresión, añadiendo

ATG al régimen de acondicionamiento. El tratamiento se basa en la administración de factores de crecimiento y, si no hay respuesta, en la realización de un segundo trasplante.

Síndrome de obstrucción sinusoidal. Enfermedad venooclusiva hepática

Se trata de una hepatopatía tóxica potencialmente fatal provocada por la lesión del endotelio sinusoidal, que se descama y obstruye la circulación hepática, dañando los hepatocitos centrilobulares. Se caracteriza por la tríada hepatomegalia dolorosa, ictericia y retención de líquidos con aumento de peso. Su incidencia es variable y oscila desde el 30% en sujetos con hemopatías malignas sometidos a alo-TPH al 5% en los trasplantes autólogos. Es más frecuente en los pacientes con hepatopatía previa y en los que reciben acondicionamientos muy intensivos, así como en los individuos con variantes polimórficas del gen de la glutatión S-transferasa, que altera el metabolismo del busulfán y de la ciclofosfamida. La lesión histológica típica se produce en la zona 3 del acino hepático, un área pobre en glutatión que habitualmente protege a las células endoteliales y a los hepatocitos de los radicales libres producidos por la acción de los citostáticos. En la patogenia se ha implicado la liberación por parte del endotelio dañado de factores V y VIII y otras sustancias procoagulantes, así como la depleción del glutatión. Los síntomas y signos de la enfermedad venooclusiva (EVO) suelen desarrollarse dentro de las primeras 3 semanas posttrasplante. Habitualmente comienzan con hepatomegalia dolorosa debida a la obstrucción del flujo sanguíneo intrahepático. Casi al mismo tiempo, se pro-

duce un síndrome hepatorenal con retención hidrosalina que ocasiona el incremento de peso, a veces acompañado de ascitis. La ictericia (bilirrubina >2 mg/dl) suele aparecer 1 semana más tarde que los síntomas previos. No es raro que aumente el consumo de plaquetas. El diagnóstico se hace por la clínica, aunque hay que descartar otras causas de hepatopatía. La ecografía con Doppler puede mostrar alteraciones del flujo suprahepático y, en los casos difíciles, puede recurrirse a toma de presiones suprahepáticas y a la biopsia hepática transyugular. La EVO es una seria complicación del TPH, ya que alrededor de un tercio de los pacientes pueden morir por fallo multiorgánico (renal y cardiorrespiratorio). Se puede prevenir disminuyendo la intensidad del acondicionamiento en los pacientes de riesgo. En la profilaxis, se emplea la heparina de bajo peso molecular y el ácido ursodeoxicólico. Su manejo terapéutico se basa en la restricción hidrosalina, los diuréticos, y el mantenimiento de una adecuada volemia y perfusión renal. En los casos graves se ha mostrado eficaz el defibrótido, un fármaco con propiedades antiinflamatorias y trombolíticas, y el activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA).

Neumonía intersticial idiopática

Se define como una neumonitis con afectación histológica del intersticio pulmonar, donde se aprecia un infiltrado variable de células mononucleadas, edema, fibrosis y exudado alveolar. Suele ocurrir en los primeros 3-4 meses del TPH y produce una tasa de mortalidad superior al 60%.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por fiebre, tos no productiva, disnea e hipoxia, junto a un patrón radiológico intersticial bilateral en la

radiografía de tórax. La auscultación pulmonar en los primeros momentos puede ser normal o mostrar sólo algunos estertores crepitantes aislados. Funcionalmente, la capacidad de difusión gaseosa se altera precozmente.

El diagnóstico de neumonitis intersticial idiopática es clínico-radiológico y se debe recurrir a las técnicas complementarias invasivas necesarias para descartar una etiología infecciosa, particularmente la neumonitis por CMV. Es importante realizar un diagnóstico etiológico precoz, mediante lavado broncoalveolar y/o biopsia pulmonar.

Entre los factores de riesgo se encuentran el empleo de radioterapia en el acondicionamiento, el trasplante alogénico y la EICH aguda, lo que sugiere que el pulmón puede ser un órgano diana del ataque de los linfocitos del donante. El tratamiento se basa en las medidas de soporte generales para controlar la insuficiencia respiratoria, los esteroides y el etanercept, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La neumonitis intersticial suele darse en el alo-TPH y es poco frecuente en el autólogo. Sin embargo, en este último se ha descrito un cuadro clínico similar ocasionado por una hemorragia difusa alveolar.

Enfermedad del injerto contra el huésped aguda

Se trata de la complicación más característica del alo-TPH, aunque no es exclusiva de éste (tabla IX), y es consecuencia del reconocimiento y destrucción por parte de los linfocitos T del donante de antígenos extraños en el receptor. Afecta fundamentalmente a tres órganos diana: la piel, el tubo digestivo y el hígado. En estos órga-

Tabla IX. Situaciones en las que puede desarrollarse una enfermedad del injerto contra el huésped

- Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- Transfusión de productos sanguíneos que contengan linfocitos viables en situaciones de inmunodeficiencia:
 - Inmunodeficiencias congénitas
 - Prematuros
 - Linfomas
 - Leucemias
 - Trasplante autólogo
 - Tumores sólidos
 - Sida
 - Tratamiento con fludarabina

nos, especialmente en el tubo digestivo, el daño tisular producido por el régimen de acondicionamiento y por las bacterias que invaden la mucosa intestinal produce la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , interleucina [IL]1, IL-6, IL-12), que activan las células dendríticas del huésped y atraen a neutrófilos, monocitos y eosinófilos, que incrementan el daño tisular (fig. 5). En este contexto, las células dendríticas activadas del receptor exponen los péptidos antigénicos capturados en la mucosa intestinal a los linfocitos T del donante, que los reconoce como extraños, y se inicia así su activación y proliferación. Los linfocitos T maduros reaccionan fuertemente frente a las moléculas HLA alogénicas liberando nuevas citoquinas (IL-2, interferón gamma [IFN- γ]) que estimulan aún más su expansión y activan otras células como los linfocitos T citóxicos y *natural killer*, que son las células efectoras del daño tisular en la EICH aguda. Las células *natural killer* producen IFN- γ y TNF- α ; estas citoquinas amplifican la respuesta de las células efectoras y reclutan a otras como los macrófagos, que mante-

nienen la lesión en los órganos diana, destruyendo las células basales más primitivas encargadas de regenerar el epitelio (fig. 5). Aunque existen mecanismos de control como las células reguladoras CD4+CD25+, éstas se encuentran inhibidas y ello permite que las células T activadas entren en la circulación, y emigren a la piel y al hígado. La EICH aguda es una complicación grave y puede llegar a ser fatal en el 10-15% de los pacientes.

Manifestaciones clínicas

La EICH aguda afecta en torno al 50% de los pacientes sometidos a aloTPH y se caracteriza por fiebre, exantema cutáneo, alteración de la función hepática y diarrea. Además, provoca una profunda inmunosupresión, la reactivación de virus latentes y afecta de forma adversa a otras complicaciones del TPH.

La EICH aguda suele aparecer entre la segunda y la décima semanas tras el trasplante, aunque puede ser más precoz. Su incidencia aumenta en proporción directa con la disparidad en el

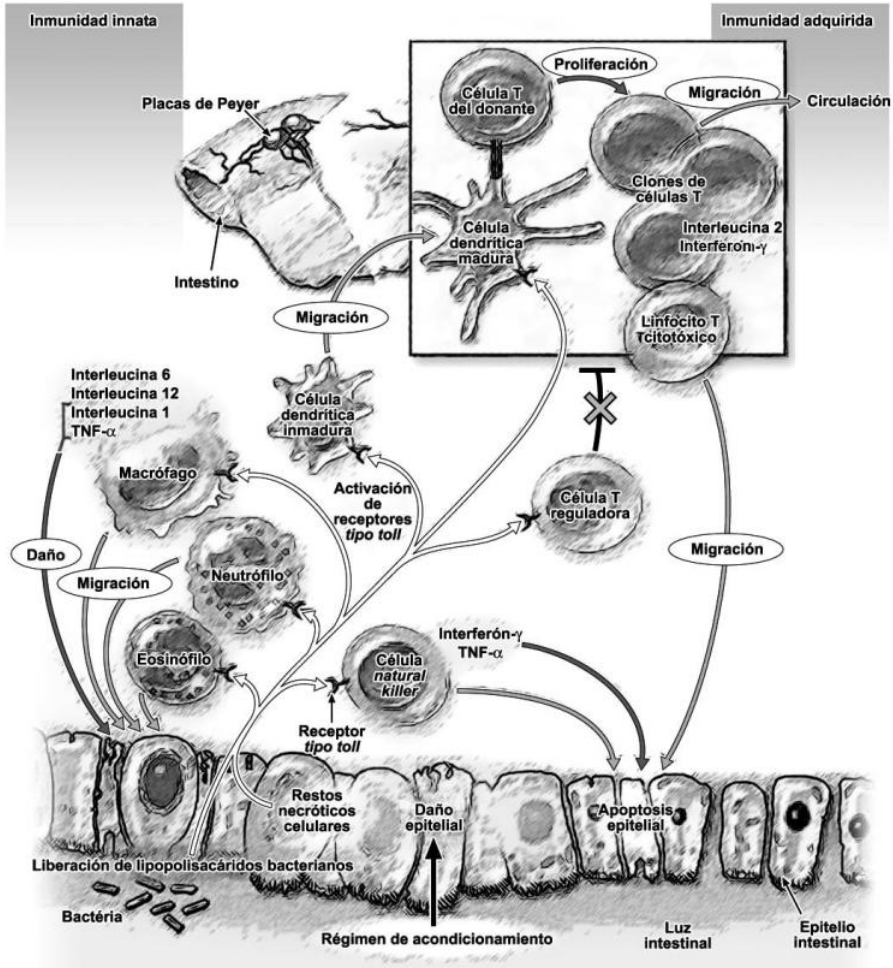


Fig. 5. Fisiopatología de la enfermedad del injerto contra el huésped aguda. TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

sistema HLA entre el donante y el receptor, así como con la edad, y también es mayor en los pacientes que no reciben una adecuada profilaxis de la EICH aguda, en los CMV seropositivos y en los receptores varones cuyo donante es una mujer, en particular si ésta se ha inmunizado previamente, ya sea por transfusiones o por embarazos.

Cabe distinguir varios grados de EICH aguda, dependiendo de la afectación de los diferentes órganos y de su gravedad (tabla X):

- **Piel:** las manifestaciones dérmicas son con frecuencia las primeras en aparecer, en forma de un exantema maculopapuloso y pruri-

Tabla X. Gradación clínica de la enfermedad del injerto contra el huésped aguda

Estadio	Piel (exantema)	Hígado (bilirrubina)	Intestino (diarrea, volumen)
1	Exantema maculopapular <25% de la superficie corporal (s.c.)	2-3 mg/dl	>500-1.000 ml/día
2	Afectación del 25-50% s.c.	>3-6 mg/dl	1.000-1.500 ml/día
3	Generalizado	>6-15 mg/dl	>1.500 ml/día
4	Generalizado con vesículas y descamación	>15 mg/dl	Dolor abdominal grave con o sin fíleo
Grado I	Estadio 1-2	Estadio 0	Estadio 0
Grado II*	1-3	1	1
Grado III	2-3	2-3	2-3
Grado IV*	2-4	2-4	2-4

*Un grado II o superior requiere afectación de más de un órgano. Por ejemplo la piel más hígado y/o intestino. Un grado IV requiere un deterioro grave del estado general.

ginoso, que afecta a las palmas de las manos, a las plantas de los pies, a la cara, a la zona retroauricular y a la parte superior del tronco, extendiéndose posteriormente a toda la superficie corporal (fig. 6). En los casos graves, las lesiones confluyen y se forman ampollas, y

puede producirse exfoliación y descamación (necrósis epidérmica). Los cambios histológicos iniciales son la vacuolización y la necrosis de queratinocitos aislados (células apoptóticas) en la capa basal de la epidermis, con escasa infiltración linfocitaria. A medida



Fig. 6. Exantema palmoplantar típico de la enfermedad del injerto contra el huésped aguda.

que la enfermedad progresa, aumenta el grado de citólisis, aparecen cuerpos eosinofílicos y, finalmente, se desprende la epidermis.

- **Hígado:** es típica la aparición de ictericia, con una marcada elevación de la bilirrubina, menos intensa de la fosfatasa alcalina y una alteración leve de las transaminasas. Este patrón de colestasis intrahepática característico a menudo está modificado por la asociación de hepatitis viral (particularmente por CMV) o por la acción tóxica de los fármacos; no obstante, es rara la insuficiencia hepática grave. En contraste con la hepatopatía de la EVO, la afectación hepática de la EICH suele aparecer a partir de la tercera semana del trasplante y no cursa con aumento de peso. El cuadro histológico en el hígado se caracteriza por la necrosis de las células de los conductillos biliares y por infiltración linfocitaria.
- **Tubo digestivo:** la principal consecuencia de la EICH intestinal es una intensa diarrea exudativa que puede superar los 10 l/día. En los casos graves existe un acusado dolor abdominal tipo retortijón. Cuando se afecta el tubo digestivo superior, predominan la anorexia, así como náuseas y vómitos persistentes. La biopsia de la mucosa antral o rectal muestra necrosis aislada de las células de las vellosidades intestinales, con formación de microabscesos y una infiltración linfocitaria variable en la lámina propia. La afectación puede producirse en todas las zonas del tubo digestivo y progresar hasta una descamación generalizada de la mucosa gastrointestinal

con hemorragias incoercibles o íleo paralítico.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se basa en el hallazgo de las manifestaciones clínicas, aunque es muy recomendable confirmarlo mediante biopsia de algún órgano diana, generalmente la piel.

Habida cuenta de la elevada incidencia y la alta tasa de morbimortalidad de la EICH aguda, es obligado el tratamiento profiláctico, que se realiza habitualmente con la combinación de metotrexato (4 dosis por vía intravenosa) y ciclosporina A (diaria, durante 6-9 meses) u otros fármacos inmunosupresores. También puede emplearse la depleción de linfocitos T, *in vitro* o *in vivo* mediante la infusión de ATG o anticuerpos monoclonales. La depleción de linfocitos T es muy eficaz en la prevención de la EICH aguda, pero incrementa el fallo de injerto, la tasa de recaídas y el riesgo de infecciones, por lo que se suele reservar para los TPH con mayor disparidad HLA, como el trasplante de DNE o el haploidéntico.

El tratamiento de la EICH aguda también se basa en los agentes inmunosupresores. Los fármacos de elección son los esteroides, que se emplean de forma tópica cuando hay afectación exclusiva y poco extensa de la piel, o intravenosos en dosis altas (metilprednisolona, 2 mg/kg/día durante al menos 14 días, con reducción paulatina) si la afectación de la piel es más extensa o hay más órganos implicados (EICH de grado II o superior). Además, se mantiene la profilaxis con ciclosporina. La respuesta es poco satisfactoria en más de la mitad de los pacientes, por lo que suele ser necesario el empleo de otros inmunosupresores, como

la ATG, los anticuerpos monoclonales (antiCD3 antiIL2R, antiTNF), el micofenolato mofetilo o la pentostatina, entre otros. Estos tratamientos incrementan la inmunosupresión y predisponen al paciente a infecciones fatales.

Efecto injerto contra leucemia

Los estudios comparativos del alo-TPH con respecto al autólogo o al singénico, pese a tener el mismo régimen de acondicionamiento, demuestran una menor tasa de recidivas leucémicas en los pacientes sometidos a trasplante alogénico y en los que presentan una EICH aguda y/o crónica. Por otro lado, sabemos que la recaída aumenta al deplecionar el inóculo de linfocitos T y, más recientemente, que la infusión de linfocitos T del donante (ILD) en los pacientes que recaen después de un trasplante alogénico consigue obtener una nueva remisión de la enfermedad en algunos casos. Todos estos datos ilustran el denominado "efecto injerto contra leucemia" (EICL), que traduce la acción citotóxica de los linfocitos del donante contra las células neoplásicas del paciente (de manera similar a como lo hacen contra las células sanas de los órganos diana en la EICH). El efecto inmune antitumoral es un componente básico de la capacidad curativa del trasplante alogénico, que no tienen ni el trasplante autólogo ni el singénico (tabla III) y ha servido de fundamento para el desarrollo de los trasplantes alogénicos con AIR. El EICL puede ser inducido por antígenos menores de histocompatibilidad o por proteínas aberrantes presentes en las células leucémicas. De hecho, en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en recaída tras un trasplante alogénico se han conseguido remisiones citogenéticas con una

ILD. También se han alcanzado respuestas a las ILD en pacientes con leucemia linfática crónica, linfoma, mieloma, leucemia aguda mieloide (LAM) y, en menor grado, leucemia aguda linfóide. El EICL es más eficaz en situaciones de enfermedad residual y en aquéllas de crecimiento lento.

Complicaciones tardías del trasplante de progenitores hematopoyéticos

En la tabla VII se recogen los principales problemas relacionados con el TPH que pueden aparecer a largo plazo. Algunos, como las alteraciones endocrinas y las cataratas, están ligados al empleo de la ICT. En los niños, particularmente los menores de 5 años, pueden producirse trastornos del crecimiento y del aprendizaje, por lo que en ellos se aconsejan esquemas de acondicionamiento con quimioterapia sola. A continuación expondremos la complicación tardía más característica del alo-TPH que es la EICH crónica.

Enfermedad del injerto contra el huésped crónica

La EICH crónica difiere de la forma aguda tanto en la distribución de sus órganos diana como en el curso y en la presentación clínica. Los mecanismos patogénicos implicados en ambos procesos son distintos, ya que en la EICH crónica subyace la pérdida de la tolerancia a lo propio, de ahí su similitud con los procesos autoinmunes. La incidencia de esta entidad es muy variable, pero globalmente afecta a más de la mitad de los pacientes sometidos a alo-TPH. La incidencia de la EICH crónica aumenta con la edad y es mayor en los TPH de sangre periférica y de DNE, así

como en los pacientes que han padecido previamente una EICH aguda.

Hasta hace poco tiempo, la EICH se clasificaba arbitrariamente como aguda o crónica siguiendo un criterio temporal: EICH aguda si se presentaba antes de los 100 días del trasplante, y EICH crónica si ésta aparecía a partir del día 100. Actualmente la diferenciación se realiza según los signos y síntomas clínicos específicos de cada una, independientemente del día de inicio, e incluso se admite una forma de EICH crónica mixta que engloba los casos con características clínicas de aguda y crónica (tabla XI).

Manifestaciones clínicas

El espectro de manifestaciones clínicas de la EICH crónica recuerda a las de una conectivopatía, fundamentalmente a la esclerodermia, si bien puede simular cualquier enfermedad autoinmune (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, cirrosis biliar primaria, miastenia grave, etc.). La EICH crónica puede afectar a uno o varios órganos simultáneamente.

Los más comúnmente afectados son:

- **Piel y mucosas:** el 95% de los pacientes presentan manifestaciones cutáneas, de las cuales son características las lesiones eritematosas en pápulas o en placas que recuerdan al liquen plano, el poiquiloderma (atrofia y despigmentación), la morfea o las lesiones esclerodermiformes. Todas las mucosas pueden verse implicadas, siendo muy frecuentes las lesiones liquenoides en la mucosa oral, y la sequedad en ésta, en la conjuntiva ocular y en la mucosa vaginal (síndrome seco por destrucción glandular) y menos habituales las lesiones esclerodermiformes de la mucosa esofágica. No es rara la afectación de las farneras en forma de alopecia parcheada y uñas quebradizas.
- **Hepatopatía crónica:** hasta el 90% de los pacientes con EICH crónica desarrollan algún grado de lesión hepática, que tiene un carácter colestásico.
- **Afectación pulmonar:** es frecuente la neumopatía obstructiva en

Tabla XI. Clasificación de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH)

Tipo	Momento de aparición	Síntomas y signos típicos de EICH aguda	Síntomas y signos típicos de EICH crónica
EICH aguda:			
• Clásica	≤ día 100 pos-TPH	Sí	No
• Persistente, recurrente o tardía	> día 100 pos-TPH	Sí	No
EICH crónica:			
• Clásica	Sin límite temporal	No	Sí
• Mixta	Sin límite temporal	Sí	Sí

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

forma de bronquiolitis obliterante, pero también pueden desarrollarse neumopatías restrictivas.

- *Musculoesquelético*: en forma de miositis, fascitis, artritis y rigidez articular.
- *Inmunodeficiencia humoral y celular*: el desarrollo de una EICH crónica se acompaña de un retraso en la recuperación inmunológica del paciente, lo que provoca un incremento de complicaciones infecciosas, fundamentalmente por neumococos y otros gérmenes encapsulados. También son frecuentes las reactivaciones de virus herpes zóster, CMV y de otros microorganismos oportunistas (tabla VIII).

Diagnóstico y tratamiento

Como en la EICH aguda, aunque el cuadro clínico es muy sugestivo, siempre que sea posible debe confirmarse histopatológicamente con biopsia de algún órgano diana. Las formas leves que implican a un solo órgano no precisan tratamiento o se resuelven con esteroides tópicos, pero cuando la afectación es más grave o de más de un órgano, se requiere tratamiento sistémico con prednisona asociada a ciclosporina u otros inmunosupresores como el tacrolímús o el mofetil micofenolato. La profilaxis de las infecciones es una pieza clave del tratamiento de la EICH crónica y se debe mantener hasta que se produzca una recuperación completa de la inmunidad. La aparición de trombocitopenia, afectación pulmonar, cifras muy elevadas de bilirrubina o el inicio progresivo de la EICH crónica tras una forma aguda se consideran factores pronósticos adversos.

Recaída de la enfermedad de base y segundas neoplasias

La recaída de la enfermedad de base es la causa principal del fracaso del TPH en los pacientes con neoplasias. La frecuencia de las recidivas varía entre el 20% y el 80% según el tipo y estadio del proceso de base. Como cabría esperar, este problema es más relevante en las fases avanzadas de la enfermedad, en las que presumiblemente existe un mayor número de subclones de células neoplásicas resistentes.

La observación de que la práctica totalidad de las recaídas en los trasplantes alogénicos se producen en células del receptor induce a pensar que son el resultado de un nuevo crecimiento del tumor original del paciente y, por tanto, que éste no habría sido totalmente erradicado. En el caso del trasplante autólogo, a la enfermedad no erradicada habría que añadir, como fuente de recaídas, la infusión de un injerto potencialmente contaminado con células malignas, si bien el porcentaje de recidivas debido sólo a estas últimas sería escaso. En cualquier caso, puede llegarse a la conclusión de que los regímenes de acondicionamiento previos al trasplante deben ser mejorados. En este sentido, actualmente numerosos equipos investigan modificaciones de la combinación tradicional con ciclofosfamida e ICT. En general, los intentos de disminuir las recidivas incrementando la intensidad del acondicionamiento se han visto limitadas por la toxicidad extramedular irreversible, especialmente en los pulmones, en el hígado y en el corazón.

Otra alternativa de creciente interés es la inmunoterapia y otras estrategias para eliminar la enfermedad residual

postrasplante. Ya se ha comentado la infusión de linfocitos T para explotar el efecto inmune antileucémico; también se investiga activamente la infusión de subpoblaciones linfocitarias inmunorreguladoras y el tratamiento con diferentes moléculas dirigidas a dianas específicas del tumor como mantenimiento postrasplante.

La incidencia de segundas neoplasias se incrementa tras el trasplante, y está influenciada por los tratamientos previos y el régimen de acondicionamiento. En el caso del alo-TPH, son más frecuentes los cánceres de piel, mucosa oral, tiroides, sistema nervioso central y hueso. En los TPH autólogos aumentan las leucemias agudas y las mielodisplasias secundarias. En este sentido, son importantes un seguimiento estrecho a largo plazo para detectar lesiones precozmente y la prohibición de hábitos tóxicos, como el tabaco y el consumo de alcohol.

RESULTADOS GLOBALES DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

En la tabla XII se expone un resumen de los resultados del TPH en las indicaciones más frecuentes. La eficacia del trasplante está significativamente influenciada por una serie de factores, entre los que cabe destacar:

- *La edad y el estado general del paciente.* Mejores resultados cuanto más joven sea el paciente y mejor su estado general.
- *La enfermedad de base y su estado evolutivo en el momento del trasplante.* Mejores resultados en enfermedades quimiosensibles y poco evolucionadas. La tasa de recaídas postrasplante es menor en

los pacientes que en el momento del trasplante se encuentran en remisión completa con respecto a los que están en remisión parcial o en progresión.

- En el trasplante alogénico, *la disparidad HLA, el sexo del donante y el estado serológico frente a CMV.* Se obtienen peores resultados cuanto mayor sea la disparidad HLA, si el donante es mujer, y el receptor, varón, y si el donante es CMV seropositivo.

Es conocido que el trasplante alogénico tiene más poder antineoplásico que la quimioterapia sola y que la quimioterapia en dosis altas seguida de trasplante autólogo, debido al EICL, pero también tiene una mayor mortalidad relacionada con el procedimiento. Los factores que influyen en la mortalidad relacionada con el procedimiento han sido recogidos por el grupo europeo de trasplante (EBMT) en un sistema de puntuación pronóstica, que se expone en la tabla IX del capítulo 12.

Enfermedades no neoplásicas

Aplasia medular

La supervivencia global de los pacientes con aplasia medular sometidos a alo-TPH es de en torno al 80%. Los factores que más influyen en el resultado del trasplante son la edad del paciente y las transfusiones previas al TPH que lo sensibilizan y provocan una mayor frecuencia de rechazo del injerto, lo que aumenta la mortalidad del TPH. Teniendo en cuenta que el tratamiento con agentes inmunomoduladores (ATG, ciclosporina A, esteroides) logran una supervivencia del

Tabla XII. Resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en las indicaciones más frecuentes

Enfermedad y fase	Tipo de TPH	Supervivencia libre de enfermedad (% a 5 años)
Aplasia medular grave	Alogénico	60-90
Talasemia mayor:		
• Complicada	Alogénico	60-75
• No complicada	Alogénico	85-95
Leucemia mieloide crónica:		
• Fase crónica	Alogénico	50-80
• Fase acelerada	Alogénico	20-40
• Crisis blástica	Alogénico	5-15
Leucemia mieloblástica aguda:		
• En primera remisión completaAutólogo	Alogénico 35-60	45-70
• Más avanzada	Alogénico	20-40
• Síndrome mielodisplásico	Alogénico	20-60
Leucemia linfoblástica aguda:		
• En primera o segunda remisión completa	Alogénico Autólogo	30-60 10-20
• Más avanzada	Alogénico	10-20
Mieloma múltiple	Alogénico Autólogo	20-40 10-30
Linfomas agresivos	Alogénico Autólogo	40-50 30-45
Linfomas de bajo grado	Autólogo	20-40

60%, en la actualidad la más clara indicación del TPH es en los pacientes jóvenes con aplasia medular grave, particularmente si la cifra de granulocitos es inferior a 200/ μ l, y hermano HLA compatible. Por el contrario, en aquéllos de mayor edad o con aplasias menos graves, suele indicarse primero

el tratamiento inmunomodulador (véase capítulo 9).

El trasplante alogénico es efectivo en todas las formas de aplasia medular, incluida la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). En la aplasia medular congénita o anemia de Fanconi, el alo-TPH es el tratamiento de

elección, si existe un hermano HLA idéntico sano, recordando que el acondicionamiento debe ser menos intensivo, por la especial citotoxicidad de la quimioterapia en estos pacientes.

Talasemia y drepanocitosis

El alo-TPH es el único tratamiento curativo en estas dos enfermedades, y debe considerarse en todos los pacientes jóvenes, con afectación homocigota, que posean un hermano sano HLA idéntico. Con objeto de evitar los problemas a largo plazo de la radioterapia en esta población de pacientes, predominantemente infantil, se suele emplear la asociación busulfán-ciclofosfamida en el acondicionamiento.

El porcentaje de curaciones en la talasemia homocigota oscila entre el 70% y el 90%, dependiendo de si el paciente ha sufrido o no complicaciones relacionadas con la enfermedad o con las transfusiones de repetición previas al trasplante (hemosiderosis). En este sentido, se han identificado como factores pronósticos adversos la presencia de hepatomegalia y de fibrosis portal. Aunque la experiencia del alo-TPH en los pacientes con drepanocitosis es menos amplia que en la talasemia, se recomienda su indicación en los jóvenes menores de 17 años afectados de enfermedad drepanocítica SC homocigota y que hayan padecido crisis vasooclusivas recurrentes (episodios de dolor, problemas pulmonares, osteonecrosis o déficits neurológicos transitorios).

Inmunodeficiencia y otras enfermedades genéticas

El primer alo-TPH con éxito fue realizado por Good en 1968 en un niño

con una inmunodeficiencia letal. Desde entonces este procedimiento se ha empleado con gran eficacia en una amplia variedad de inmunodeficiencias graves y otras enfermedades congénitas, genéticamente determinadas, parte de las cuales se recogen en la tabla IV. Al reemplazar una célula *stem* defectuosa por otra normal, el trasplante alogénico parece la opción más lógica en las enfermedades genéticas que afecten al sistema hematopoyético o inmune, aunque debe realizarse precozmente, antes de que se produzcan alteraciones irreversibles en órganos extramedulares. Una alternativa de gran futuro para este tipo de trastornos es la terapia génica.

Enfermedades neoplásicas

Leucemia mieloide crónica

El alo-TPH es capaz de erradicar el clon Filadelfia positivo y por tanto de curar la LMC. Hasta hace pocos años era el tratamiento de elección en los pacientes con esta enfermedad con donante HLA compatible. Sin embargo, los excelentes resultados obtenidos con el imatinib han postergado el TPH a una segunda línea en los pacientes que no responden a los inhibidores de tirosina-cinasas o los que presentan mutaciones de alto riesgo (véase capítulo 12). Los resultados del alo-TPH se muestran en la tabla XII. Como puede verse, mientras que la supervivencia a largo plazo (>5 años) es del 15-30% en las fases avanzadas de la enfermedad, se sitúa en torno al 60% si el trasplante se realiza en fase crónica. Esto es consecuencia, en gran medida, de las recaídas, que tienen una relación directa con el estadio de la enfermedad.

Leucemia aguda mieloblástica

Los primeros ensayos de TMO alogénico en leucemia aguda se realizaron en pacientes con leucemia terminal resistente a la quimioterapia, y demostraron que era posible la curación en el 10-20% de los casos. La principal causa de fracaso en el tratamiento fue la recaída leucémica (70%), lo que sugirió que la realización del trasplante en remisión completa, antes del desarrollo de clones leucémicos resistentes y con menos masa tumoral, sería más efectivo.

La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de los pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM) sometidos a TPH alogénico en segunda remisión completa o posteriores se sitúa en torno al 35%, mientras que las recaídas suponen el 30-50%. Dado que la curación es muy rara en los pacientes tratados con quimioterapia tras la primera recaída leucémica, el TPH alogénico es la terapéutica de elección en estos casos (tabla XII). Si no existe hermano HLA compatible, el TPH alogénico se puede realizar de DNE o SCU con resultados similares. Como era previsible, los resultados obtenidos en los pacientes trasplantados en primera remisión son aún mejores, de tal forma que el 55% de ellos alcanzan largas supervivencias con sólo un 25% de recidivas. Sin embargo, estos resultados globales están fuertemente influenciados por la edad, y las posibilidades de éxito son mayores en pacientes menores de 20 años. Además, casi una quinta parte de los trasplantados fallecen precozmente por complicaciones, como la EICH aguda. Por otra parte, la quimioterapia intensiva con esquemas modernos de intensificación precoz o el trasplante autólogo también

deparan buenos resultados, sobre todo en los pacientes jóvenes o con alteraciones citogenéticas favorables $-(t(8;21), t(15;17), inv16)-$. Estas circunstancias hacen que continúe siendo motivo de controversia la indicación del TPH alogénico en primera remisión completa, aunque los estudios comparativos realizados han demostrado una menor tasa de recaídas y un mayor efecto antileucémico del trasplante alogénico.

Actualmente el TPH alogénico en primera remisión se reserva para los pacientes con factores de mal pronóstico, particularmente los que presentan alteraciones citogenéticas o moleculares adversas $t(9;22), t(4;11), inv(3)$, cariotipo complejo, mutaciones FLT-3 y MLL, subtipo morfológico M-5 o leucemias secundarias a tratamientos citostáticos o con hemopatías previas (véase capítulo 11).

Leucemia aguda linfoblástica

Los resultados del TPH alogénico en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) son similares a los obtenidos en la LAM y guardan una estrecha relación con la fase de la enfermedad en la que se realiza el trasplante. Así, en los pacientes con LAL avanzada resistente a la quimioterapia, el TMO obtiene alrededor del 15% de largas supervivencias; de nuevo la recaída (superior al 60%) fue el mayor problema. Ésta desciende notablemente (45%) y la supervivencia se eleva a cerca del 40% cuando el trasplante se realiza en segunda remisión completa, mientras que en primera remisión la supervivencia se sitúa en torno al 50%, y las recaídas, en torno al 30%. Estos resultados globales se ven muy influenciados por la edad, y en general son significativamente mejores en los niños.

Con los recientes esquemas de poliquimioterapia, es posible la curación en la mayoría (>80%) de los niños con riesgo estándar y en más de la mitad de aquellos que tienen algunos factores de riesgo adverso. También los adultos, aunque en menor grado (aproximadamente el 40% de largas supervivencias), se benefician de la quimioterapia intensiva.

Teniendo en cuenta los resultados comparativos entre el trasplante y la quimioterapia en la LAL, actualmente cabe indicar el alo-TPH en las siguientes situaciones (véase capítulo 11):

- Adultos en segunda remisión completa o posteriores estadios de la enfermedad.
- Adultos en primera remisión completa con factores de riesgo desfavorables, como cifra de leucocitos elevada, fenotipo nulo o B, alteraciones cromosómicas de mal pronóstico como la t(9;22) o la t(11;14), o que tardan en responder a la quimioterapia de inducción (enfermedad residual alta medida por citometría de flujo).
- Niños en primera remisión completa con factores de riesgo muy elevado: t(9;22), hipodiploidía, t(4;11), reordenamientos del gen *MLL*, niños menores de 1 año o con resistencia al tratamiento de inducción (enfermedad residual positiva por técnicas citométricas o moleculares).
- Niños en los que la primera remisión tiene una duración inferior a 6 meses.
- Niños en tercera remisión o enfermedad más avanzada.

En la LAL, la incorporación de la ICT en el acondicionamiento disminuye la tasa de recaídas, aunque debe evitarse

en los niños menores de 5 años por sus efectos adversos sobre el crecimiento y la función endocrina y cognitiva.

El trasplante autólogo consigue unos resultados similares a la quimioterapia intensiva. Teniendo en cuenta esta circunstancia y que es raro no encontrar un donante apropiado, el TPH autólogo ha caído en desuso en esta enfermedad.

Síndromes mielodisplásicos

El alo-TPH se considera el tratamiento de elección en los pacientes jóvenes (<65 años) con mielodisplasias de alto riesgo y que tengan un hermano HLA idéntico. Actualmente es la única terapéutica capaz de proporcionar la curación hasta en el 30-50% de los casos. El TPH se realiza sin quimioterapia previa en estadios precoces de la enfermedad o, si el paciente está en estadios más avanzados, debe intentarse alcanzar una respuesta con quimioterapia o agentes demetilantes. Dado el pronóstico fatal a corto plazo de los pacientes con un alto porcentaje de blastos en la médula ósea o anomalías citogenéticas complejas, el trasplante está particularmente indicado en estos casos. Es posible que el trasplante autólogo tenga un cierto papel en aquellos que alcanzan remisión completa, pero son necesarios más datos para su valoración definitiva.

Mieloma múltiple

Dado que la quimioterapia convencional no cura la enfermedad, el trasplante alogénico y el autólogo son opciones justificables. El 45% de los pacientes sometidos a alo-TPH alcanzan remisión completa y cerca del 30% están curados, pero la mortalidad re-

lacionada con el procedimiento es muy alta (40%). Hasta que estos problemas no se solucionen, parece prudente reservar el trasplante alogénico para los pacientes menores de 55 años con hermano HLA compatible, a los resistentes a la quimioterapia de primera línea y a los que han recaído varias veces, pero aún conservan buenas condiciones físicas. Aunque es controvertido, algunos expertos también lo recomiendan en sujetos muy jóvenes con alteraciones citogenéticas de alto riesgo que responden al tratamiento de primera línea.

El tratamiento de elección en los pacientes menores de 65 años sigue siendo el trasplante autólogo, que consigue una alta tasa de remisiones completas y alarga la supervivencia (véase capítulo 19). Aunque no es curativo, ya que la mayoría de los pacientes recaen, la mortalidad asociada al procedimiento es inferior al 5%, y se tolera muy bien en la mayoría de los casos. Su empleo combinado con los nuevos fármacos (bortezomid, lenalidomida), en una estrategia de tratamiento continuado, está dando muy buenos resultados. También se investiga activamente el trasplante en tándem autólogo seguido del alogénico con AIR.

Leucemia linfática crónica

El alo-TPH está indicado en los pacientes jóvenes con donante compatible que no responden a tratamiento de primera línea con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. También puede ofrecerse a sujetos similares que hayan respondido a tratamiento de primera línea, pero que tengan anomalías genéticas de muy mal pronóstico como las alteraciones de *p53*, ya que el alo-TPH es la única alternativa curativa en esta enfermedad (véase capítulo 16).

Linfoma no Hodgkin

Los tres tipos de trasplante (alogénico, singénico y autólogo) pueden ser curativos en los linfomas no hodgkinianos (LNH) de grado intermedio y alto de malignidad. La estrategia global de tratamiento y el papel del TPH se ha expuesto previamente (véase capítulo 18). Como principio general para orientar la indicación del trasplante en los linfomas, cabe afirmar que los resultados del mismo estarán en relación directa con la sensibilidad del tumor a la quimioterapia convencional. También es admitido que los resultados del alo-TPH son similares a los del autólogo, ya que el efecto beneficioso del EICL del trasplante alogénico se equilibra con su mayor toxicidad. Por ello éste es considerado una opción experimental y se reserva para los pacientes que recaen tras un trasplante autólogo o empleando AIR.

El trasplante autólogo es la terapia de elección en los pacientes con LNH de cualquier grado de malignidad que recaen y son sensibles a la quimioterapia de rescate. En un estudio aleatorizado, realizado en pacientes con LNH de grado intermedio-alto de malignidad, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 46% en los pacientes sometidos a trasplante autólogo frente al 12% de los que continuaron con quimioterapia. Por el contrario, cuando la enfermedad es resistente a la quimioterapia, la supervivencia libre de enfermedad es de alrededor el 10%, las recaídas, del 60%, y las muertes tóxicas, del 30%. Algunos expertos aconsejan el auto-trasplante como consolidación de la primera remisión en pacientes con factores de mal pronóstico (*Internacional Prognostic Index [IPI] alto*), pero los estudios aleatorizados realizados han

proporcionado resultados contradictorios. El papel del trasplante autólogo en primera línea está más claro en el linfoma del manto. Más recientemente se está empleando el trasplante autólogo con acondicionamientos que incorporan anticuerpos monoclonales marcados con isótopos radioactivos como el itrio⁹⁰ (Zevalin®) o el itrio¹³¹ (Bexxar®). Aunque se obtienen supervivencias libres de enfermedad del 40-60% con 3 años de seguimiento, pueden existir recaídas tardías. Como consecuencia de estos magníficos resultados, también se investiga su papel en primera remisión completa.

Linfoma de Hodgkin

Casi tres cuartas partes de los pacientes con linfoma de Hodgkin se curan con los actuales esquemas de quimioterapia. El trasplante autólogo se recomienda en los pacientes que recaen cuando han sido tratados inicialmente con quimioterapia, sobre todo si la recaída se produce durante el primer año. El trasplante alogénico está indicado en los casos refractarios al tratamiento inicial o en los que sólo se obtiene una respuesta parcial. Como en el LNH, la mayoría de los grupos prefieren emplear el autólogo por su menor mortalidad. Los resultados son mejores si el trasplante se realiza precozmente tras la recaída, cuando la enfermedad aún es sensible a la quimioterapia y tiene poco volumen (supervivencias del 50-70%), que más adelante, cuando la enfermedad se ha hecho resistente y existe gran masa tumoral (supervivencia del 10%). También en esta enfermedad se ha empleado el trasplante en tandem autólogo seguido de minitransplante alogénico, como rescate expe-

rimental en los pacientes primariamente resistentes o en recaída poco sensibles a quimioterapia.

Tumores sólidos y enfermedades autoinmunes

Diversos tumores sólidos, como el neuroblastoma, el sarcoma de Ewing, los tumores germinales, los del sistema nervioso central o los sarcomas de partes blandas, muestran una elevada quimiosensibilidad, pero la administración de dosis erradicativas se ve limitada por su toxicidad hematológica. El TPH autólogo se utiliza como una terapia de rescate que permite la administración de altas dosis de quimiorradioterapia con intención curativa sobre la neoplasia sólida.

En el caso de las enfermedades autoinmunes, las dosis altas de quimioterapia permiten eliminar el clon inmunopatológico y una recapitulación de los progenitores inmunes infundidos.

Los resultados obtenidos en ambos grupos de enfermedades son esperanzadores, pero estas aproximaciones son experimentales y los pacientes deben ser tratados en el contexto de ensayos clínicos.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Si no se puede encontrar un donante sano apropiado, la médula ósea o los PH de sangre periférica del propio paciente pueden recolectarse cuando éste se encuentre en remisión completa, almacenarse y reinfundirse tras la administración de quimioterapia en altas dosis. Los detalles técnicos se han visto en apartados previos. El trasplante

autólogo de PH de sangre periférica es actualmente la técnica más frecuentemente utilizada en el tratamiento de las enfermedades linfoproliferativas (linfoma, mieloma) y los tumores sólidos. Las diferencias con otros tipos de trasplante pueden verse en la tabla III. En contraste con el alo-TPH, el trasplante autólogo tiene las ventajas de no precisar la búsqueda de un donante, de que se puede realizar con seguridad en pacientes de mayor edad y de que su mortalidad es menor, al no existir problemas inmunológicos, fundamentalmente la EICH. Su mayor desventaja es la alta tasa de recaídas, relacionada en parte con la pérdida del efecto inmunológico del injerto contra el tumor, y con la potencial contaminación del injerto. Ya se han revisado las técnicas de depuración *in vitro* disponibles para intentar solventar este último problema.

El trasplante autólogo puede plantearse en aquellas neoplasias sensibles a quimioterapia que presentan una curva dosis-respuesta elevada (a más dosis, más respuesta) y cuya toxicidad limitante para el empleo de altas dosis de quimioterapia sea la insuficiencia medular. Los agentes alquilantes parecen los fármacos óptimos para el régimen de acondicionamiento en el autotrasplante, ya que cumplen los requisitos previos, son inespecíficos de ciclo y no tienen resistencia cruzada entre ellos (puede

usarse en combinación) ni con la radioterapia. El trasplante autólogo permite triplicar o cuadruplicar las dosis de estos fármacos. Las condiciones óptimas para el uso del autotrasplante se exponen en la tabla XIII.

Como es obvio, el trasplante autólogo no se puede utilizar en la aplasia medular y sus indicaciones se limitan a las enfermedades neoplásicas (tabla IV). Aunque aún en periodo de experimentación, la corrección de genes alterados mediante inserción de genes funcionales en las células *stem* (por ejemplo, el gen de la adenina deaminasa) y su infusión por autotrasplante es una opción de futuro en las enfermedades genéticas. El autotrasplante también se ha propuesto como tratamiento de las enfermedades autoinmunes graves, como medio de incrementar la terapia inmunosupresora y por su posible efecto inmunomodulador.

La morbimortalidad del procedimiento es escasa y está en relación directa con la duración de las citopenias que oscilan entre 2 y 4 semanas. El empleo de CPH de sangre periférica y/o de factores de crecimiento postrasplante (G-CSF) inducen una recuperación hematológica rápida y completa a las 2 semanas del trasplante. En el mieloma y en la LAM la recuperación puede ser más tardía. Los resultados del autotrasplante se han ido exponiendo en los apartados previos.

Tabla XIII. Trasplante autólogo como estrategia curativa: situación ideal

- Tumor sensible a quimioterapia-radioterapia
- Mielosupresión como toxicidad limitante
- Estadio precoz de la enfermedad
- Masa tumoral y resistencia mínimas
- Células *stem* sin contaminación tumoral
- Buen estado general

TRASPLANTE DE DONANTE NO EMPARENTADO

Más del 70% de los pacientes con indicación de trasplante carecen de un hermano HLA idéntico, lo que pone de manifiesto la importancia de encontrar una fuente alternativa de PH, ya sea en los bancos de DNE voluntarios o en los de cordón umbilical (www.bmdw.org, www.fcarreras.org). Hasta hace poco tiempo, los resultados de ambas modalidades de trasplante reflejaban una menor supervivencia, relacionada con una mayor tasa de EICH aguda y crónica y de fallo de injerto, respectivamente. Actualmente gracias al desarrollo de las técnicas de biología molecular que permiten determinar la identidad HLA con mucha mayor exactitud y seleccionar a los donantes más adecuados, así como a los nuevos tratamientos para evitar la EICH y otras complicaciones relacionadas con el procedimiento, los resultados del trasplante alogénico con DNE, aunque inferiores, no son significativamente diferentes de los realizados con hermano HLA idéntico. Por tal motivo, las indicaciones del trasplante alogénico no varían en esta situación, y en los pacientes sin hermano HLA idéntico disponible es obligado iniciar cuanto antes una búsqueda de DNE. La elección de una u otra fuente dependerá de la urgencia del trasplante, como hemos visto previamente.

La SCU está disponible rápidamente para los pacientes que no pueden esperar una búsqueda de médula ósea o en los que no se encuentra una apropiada. El número de trasplantes de SCU está creciendo en todo el mundo gracias a la existencia de un mayor número de unidades de SCU disponibles con criterios de alta calidad (mayor número de células nucleadas tota-

les y de células CD34+). Problemas específicos del TPH de SCU son el fallo de injerto y las infecciones virales a consecuencia de una reconstitución inmune lenta. La infusión de dobles cordones o la expansión *in vitro* son propuestas actuales que pueden solucionar estos problemas.

Otra alternativa más experimental cuando no existe un DNE o un cordón umbilical apropiado es el trasplante haploidéntico. En este caso, el donante y el receptor sólo comparten un haplotipo HLA. Para vencer esta barrera y facilitar el injerto, se emplean acondicionamientos muy inmunosupresores y megadosis de CPH del donante. De igual modo, para disminuir la tasa de EICH se utilizan técnicas de selección positiva para células CD34 o negativa para células CD3 y CD19. Aunque es un procedimiento aún muy experimental, los resultados preliminares son esperanzadores. Este tipo de trasplante suele realizarse fundamentalmente en niños a partir de alguno de los progenitores, con más frecuencia la madre y permite explotar la alogenicidad de las células *natural Killer*.

Ocasionalmente, el estudio familiar puede descubrir miembros de la familia que comparten un haplotipo y en los que el otro es fenotípicamente compatible o con una sola disparidad. Estos donantes pueden utilizarse con un éxito similar al obtenido con un hermano HLA idéntico.

TRASPLANTE CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA

La introducción de esta modalidad de trasplante ha sido la mayor novedad en la última década y es consecuencia de un mejor conocimiento de

la biología del EICL. En contraste con los regímenes mieloablativos convencionales, los AIR son básicamente inmunosupresores y dependen del injerto para eliminar el tumor (fig. 7). Si la erradicación inmunológica de las células *stem* neoplásicas es la clave del éxito del trasplante alogénico, entonces los regímenes de AIR son los de elección. La prueba de concepto fue realizada por primera vez por el equipo de Seattle, que demostró que un acondicionamiento con dosis muy bajas de ICT (2 Gy), seguido de fármacos inmunosupresores postrasplante (micofenolato mofetil y ciclosporina), permitía un injerto alogénico y prevenía la EICH en un porcentaje no despreciable de pacientes. Sin embargo, existía

una alta tasa de rechazo del injerto. La asociación de fludarabina antes de la irradiación disminuyó drásticamente el rechazo. Con este régimen, la neutropenia y la trombocitopenia son moderadas, las necesidades transfusionales, mínimas, y la toxicidad extramedular, leve, lo que permite su aplicación en pacientes con mayor edad o con disfunciones orgánicas e incluso su realización ambulatoria. Al no ser un régimen mieloablativo, el estudio de quimerismo postrasplante puede mostrar una quimera mixta (coexistencia de células del donante y del receptor), y en estos casos se realizan ILD con el objeto de conseguir un quimerismo completo del donante e incrementar el EICL (fig. 7).

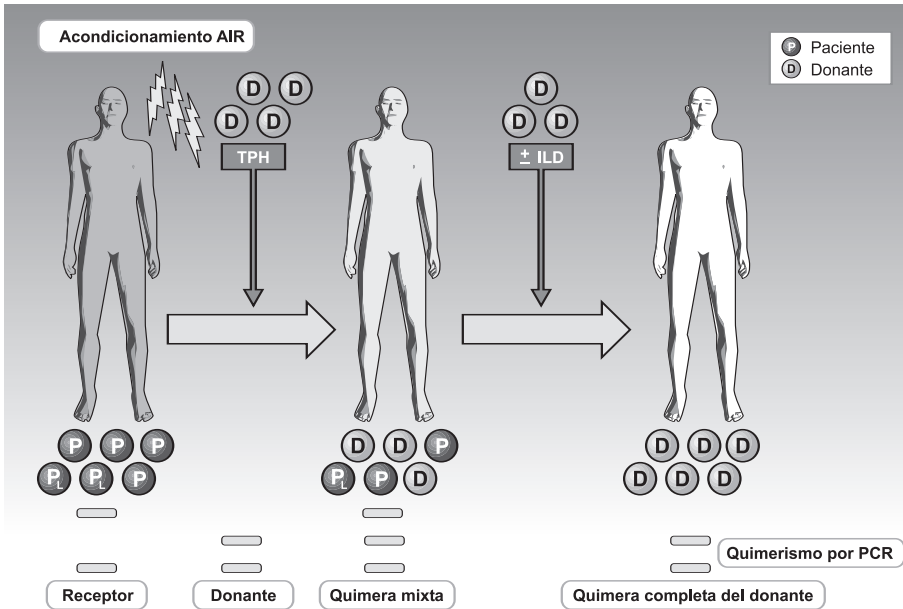


Fig. 7. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR). En el paciente existen células *stem* normales (P) y leucémicas (PL). Tras el AIR y la infusión de células del donante (D), se produce una quimera mixta, que se objetiva en los polimorfismos de ácido desoxirribonucleico por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Tras la infusión de linfocitos del donante (ILD) se consigue una quimera completa.

Los trasplantes con AIR se han extendido rápidamente, y se ha demostrado ampliamente su seguridad y eficacia. Los resultados obtenidos son muy similares a los del trasplante mioablativo en la mayoría de las indicaciones, aunque, como era previsible, en los pacientes con hemopatías malignas avanzadas o las de crecimiento rápido, las tasas de recidiva pueden ser superiores. En contraste, el trasplante con AIR es muy eficaz en las neoplasias de crecimiento lento como la leucemia linfática crónica o los

linfomas indolentes. En otras indicaciones, como las enfermedades no malignas, su uso es muy prometedor, aunque todavía están en el ámbito experimental.

A lo largo del presente capítulo se ha dado una visión esquemática de la relevancia actual del TPH. Cabe concluir que, si bien aún existen problemas no resueltos, el TPH se ha convertido en una modalidad terapéutica de primera línea en muchas enfermedades y que sus indicaciones se verán ampliadas en los próximos años.

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

***Por la Dra. M.^a L. Lozano**

Introducción. Hemostasia primaria: principales actores. Fisiología de la hemostasia primaria. Hemostasia secundaria o coagulación. Mecanismos de control y finalización del proceso de la coagulación. Eliminación del coágulo y fibrinólisis.

INTRODUCCIÓN

La hemostasia puede ser definida como un conjunto de procesos biológicos cuya finalidad es mantener la fluidez sanguínea y la integridad del sistema vascular, para evitar y detener la pérdida de sangre tras una lesión. Tras cumplir su objetivo, también se debe asegurar de que el tapón hemostático sea eliminado para restablecer el flujo sanguíneo. Un balance adecuado de este sistema limitará tanto el sangrado como la formación de trombos patológicos. La primera barrera para detener la hemorragia depende de la formación del tapón o trombo plaquetario, en el que intervienen las plaquetas y el endotelio vascular. Simultáneamente, proteínas del plasma inician la activación de la coagulación, para la generación de fibrina y formación de un trombo estable (fig. 1). Por otra parte y de manera coordinada, se activan mecanismos anticoagulantes que previenen la oclusión del árbol vascular por la propagación del coágulo y, final-

mente, el sistema de la fibrinólisis se encarga de disolver el coágulo una vez que la lesión ha sido reparada. La hemorragia o el sangrado excesivo puede deberse a enfermedades tanto congénitas como adquiridas de los vasos, de las plaquetas o de los factores procoagulantes. Además, si los anticoagulantes fisiológicos están disminuidos o se altera la fibrinólisis, se puede desarrollar un trombo patológico.

La hemostasia tiene dos componentes principales: la hemostasia primaria y la secundaria. La primaria depende de las plaquetas y de los vasos, mientras que la secundaria depende de las proteínas de la coagulación.

HEMOSTASIA PRIMARIA: PRINCIPALES ACTORES

La hemostasia primaria es el resultado de complejas interacciones entre proteínas adhesivas de la pared vascular y plaquetas que tienen como resultado la generación de un trombo blanco rico en plaquetas.

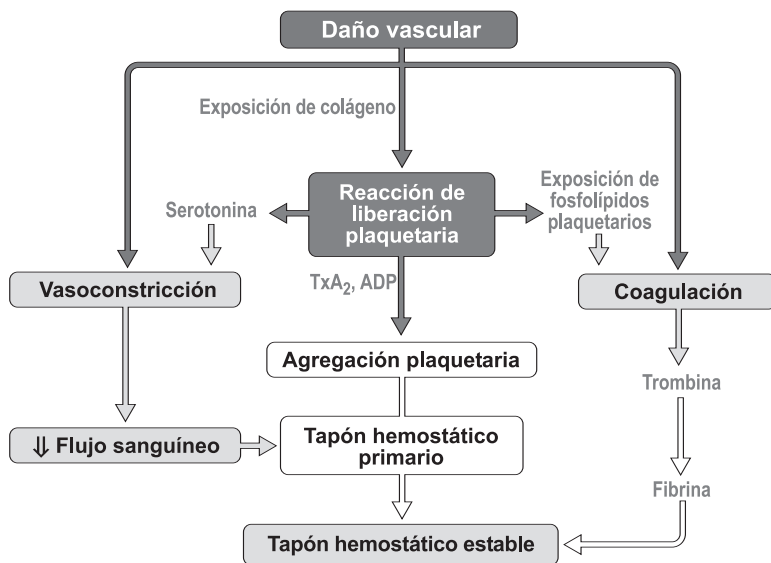


Fig. 1. Esquema general de la hemostasia.
ADP: difosfato de adenosina; TxA₂: tromboxano A₂.

Los vasos y el endotelio

Fisiológicamente, las paredes de los vasos se encuentran en contacto con la sangre a través de una monocapa continua de células endoteliales que tiene propiedades antitrombóticas para mantener el flujo sanguíneo. Así, la superficie luminal del endotelio sintetiza, acumula y secreta inhibidores de la activación plaquetaria, inhibidores de la coagulación y activadores de la fibrinólisis (fig. 2). Sin embargo, cuando el endotelio sufre agresiones externas, las propiedades antitrombóticas se transforman en protrombóticas. Este cambio funcional se caracteriza por la secreción de factores activadores de las plaquetas, exposición de fosfolípidos aniónicos en la superficie externa de la membrana que sirve de superficie para la extensión del proceso de coagula-

ción y liberación de inhibidores de la fibrinólisis. Además, tras una lesión, la superficie subendotelial expuesta contiene componentes altamente trombogénicos, como el colágeno, el factor von Willebrand (FvW) y otras moléculas implicadas en la adhesión plaquetaria.

La primera respuesta al daño a los vasos es la vasoconstricción de la luz de las arteriolas, para minimizar la pérdida de sangre por el lugar de la lesión. La vasoconstricción es debida a la secreción de serotonina y tromboxano A₂ (TxA₂) por parte de las plaquetas y del endotelio, que interactúan con receptores en la superficie de las células de la pared vascular.

Plaquetas

Las plaquetas o trombocitos son pequeñas células discoides (0,5-3 μm)





Células endoteliales	Factores	Función hemostática
	Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)	Inhibición de coagulación
	Prostaciclina (PGI ₂)	Vasodilatación; inhibición de agregación plaquetaria
	Activador tisular del plasminógeno (tPA)	Profibrinolítico
	Trombomodulina, REPC	Sistema de proteína C
	Proteoglicanos Heparán sulfato	Unión de antitrombina
	FvW	Adhesión plaqueta-colágeno
	Citocinas	
	Factor tisular	Procoagulante
	ELAM, ICAM	Adhesión leucocitaria

Fig. 2. Principales elementos derivados del endotelio que participan en la hemostasia. ELAM: molécula de adhesión leucocito-plaqueta; FvW: factor von Willebrand; ICAM: molécula de adhesión intercelular; REPC: receptor endotelial de proteína C.

anucleadas procedentes de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos (80-150 μm). Éstos no sufren una división celular completa, sino que experimentan un proceso denominado “endomitosis” o “endorreduplicación”, creando una célula con un núcleo multilobulado. Cada megacariocito produce unas 2.000 plaquetas tras un proceso de maduración medular que dura entre 4-5 días (véase capítulo 1). En situaciones basales, la trombopoyesis compensa la destrucción plaquetaria normal que tiene lugar en los macrófagos del hígado y del bazo. Puesto que la vida media de las plaquetas es de unos 10 días, un adulto medio debe sintetizar aproximadamente 1 × 10¹¹ plaquetas al día, un nivel de producción que puede aumentar más de 10-20

veces bajo condiciones que incrementan la demanda. La megacariopoyesis y la trombopoyesis están reguladas por la trombopoyetina (TPO), una glucoproteína producida primariamente en el hígado y en los riñones. Los niveles circulantes de TPO están inversamente relacionados con la masa plaquetaria, puesto que las plaquetas contienen un receptor que liga a la TPO con gran avidez y retira esta proteína de la circulación. Así, niveles elevados de plaquetas se unirán a la TPO circulante, inhibiendo así la síntesis de nuevas plaquetas al impedir la acción de la TPO sobre su célula diana (megacariocito).

Una vez liberadas desde la médula ósea, las plaquetas pasan a la sangre y sus niveles normales son de 150-400 × 10⁹/l. No existe una reserva medular de

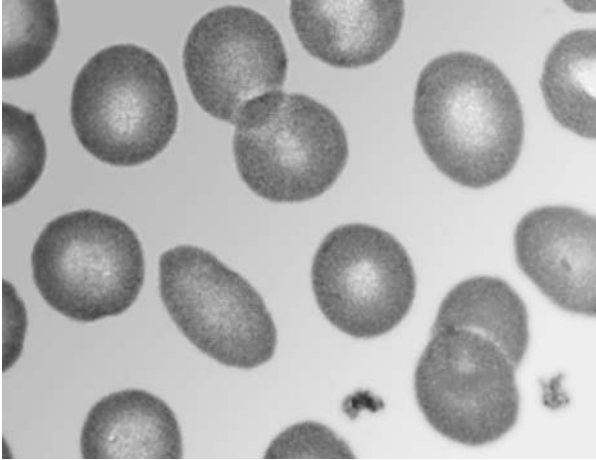


Fig. 3. Frotis de sangre periférica en el que se observan hematíes y dos plaquetas.

plaquetas, y normalmente el 80% de las mismas se encuentran circulando, y el 20%, en la pulpa roja del bazo (fig. 3). La función principal de las plaquetas es activarse cuando pasan por un endotelio dañado para formar agregados. Rápidamente exhiben receptores de membrana y pseudópodos, se adhie-

ren a elementos del subendotelio y forman el tapón hemostático. Las plaquetas pueden considerarse como un gran almacén de moléculas bioactivas que se depositan en sus diferentes gránulos: gránulos alfa, gránulos densos y lisosomas (tabla I). Estas moléculas estimulan la coagulación, incrementan el

Tabla I. Contenido de los diferentes gránulos plaquetarios

Gránulos densos

- Difosfato de adenosina (ADP)
- Trifosfato de adenosina (ATP)
- Serotonina
- Calcio
- Fosfato

Lisosomas

- Enzimas hidrolíticas

Gránulos alfa

- Proteínas adhesivas del plasma: fibrinógeno, factor von Willebrand, fibronectina, vitronectina
- Péptidos: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor 4 plaquetario, trombospondina
- Factores de la coagulación: factores V y XI, proteína S, cininógeno de alto peso molecular (HMWK), fibrinógeno

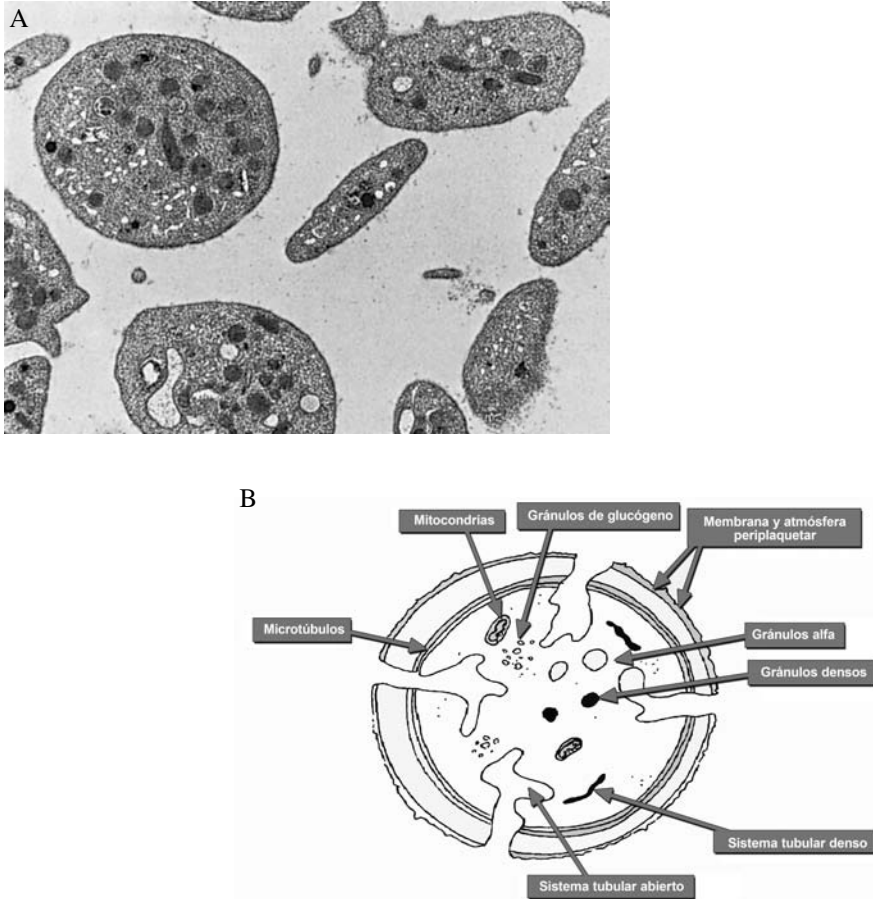


Fig. 4. A. Imagen al microscopio electrónico de varias plaquetas. B. Representación esquemática de la organización ultraestructural de la plaqueta.

tono vascular y la permeabilidad, y facilitan la reparación endotelial y de la herida. Además, las plaquetas juegan un papel importante en la defensa antimicrobiana y regulan las reacciones inflamatorias.

La plaqueta está formada por una membrana, por las estructuras del citoesqueleto y por gránulos. La membrana es un complejo sistema que se inva-

gina hacia el interior formando una intrincada red de canaliculos, para aumentar el área de su superficie. La membrana celular posee una parte externa rica en carbohidratos (glucocálix) y una bicapa de fosfolípidos (fig. 4). En la capa externa se distinguen varios tipos de glucoproteínas que sirven de receptores a los factores de coagulación, entre las que cabe destacar:

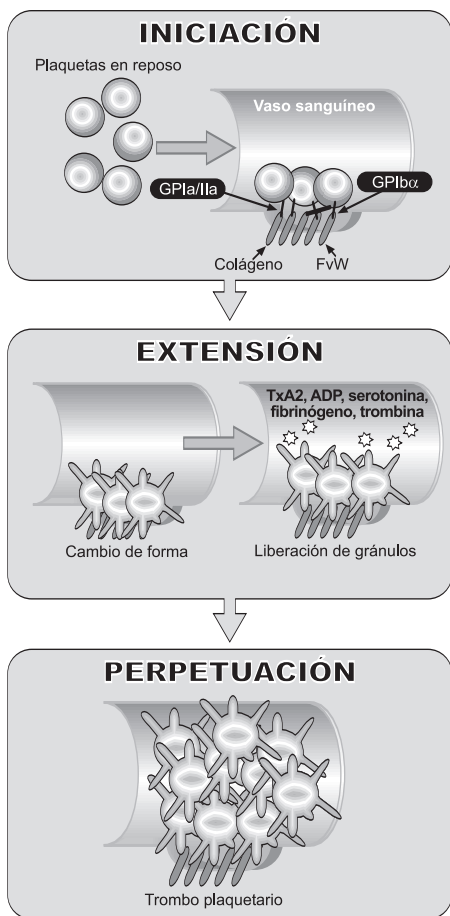


Fig. 5. Fases de la hemostasia primaria.
ADP: difosfato de adenosina; FvW: factor von Willebrand;
GP: glucoproteína; TxA_2 : tromboxano A_2 .

- *Glucoproteína (GP) Ib/IX/V* (receptor para el FvW).
- *GP_{Ia/IIa}* (receptor para el colágeno).
- *GP_{Ib/IIIa}* (receptor para el fibrinógeno).

En la porción fosfolipídica se encuentra la fosfatidilserina de gran actividad procoagulante, que sólo actúa al

quedar al descubierto tras la activación plaquetaria. Las estructuras del citoesqueleto son esenciales para el cambio de forma tras la activación. Los gránulos contienen componentes activos que son secretados tras la activación plaquetaria, y juegan un papel esencial en la activación de la hemostasia y en el proceso de reparación vascular. Entre las sustancias liberadas destacan el difosfato de adenosina (ADP), el trifosfato de adenosina (ATP) y la serotonina de los gránulos densos; y la betatromboglobulina, el FvW y los factores de crecimiento de los gránulos alfa (tabla I).

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA (fig. 5)

Iniciación (adhesión plaquetaria)

Las plaquetas no se adhieren a las células vasculares endoteliales normales, pero sí a las áreas del endotelio dañado en las que existe exposición del tejido conectivo subendotelial. Las principales proteínas adhesivas involucradas en la hemostasia primaria son el FvW, el colágeno subendotelial y el fibrinógeno. Además, las plaquetas se pueden adherir a otros sustratos, como la fibrina y el material ateroesclerótico. El mecanismo de adhesión es altamente dependiente del flujo sanguíneo. Así, bajo condiciones de alto flujo sanguíneo (en arterias y microcirculación) la adhesión plaquetaria está mediada fundamentalmente por el FvW de alto peso molecular, que está unido, por una parte, a colágeno subendotelial y, por otra, a su receptor plaquetario, la $GP_{Ib/IX/V}$. En condiciones de alto flujo, también participa en la adhesión plaquetaria el receptor plaquetario $GP_{Ib/IIIa}$ (fundamental para la agregación plaquetaria). En vasos de mayor

tamaño y menor velocidad de flujo sanguíneo (venas), la adhesión plaquetaria está mediada por la interacción directa del receptor plaquetario GPIa/IIa con colágeno.

La adhesión plaquetaria determina una serie de modificaciones morfológicas que facilitan la secreción y la agregación plaquetaria, y que inicialmente son reversibles. Las plaquetas discoides se convierten en esféricas, aparecen pseudópodos, se centralizan los gránulos y se ponen en contacto con invaginaciones de la membrana, lo que ocasiona la secreción de sustancias activas que amplifican el proceso de activación plaquetaria. La liberación de ADP por las plaquetas adheridas, así como por el endotelio dañado y los hematíes, provoca la adhesión de nuevas plaquetas, formando el tapón hemostático primario, con lo que en pequeñas heridas el sangrado cesa en pocos minutos.

Extensión (activación plaquetaria)

La activación plaquetaria es un complejo proceso que se inicia en la superficie de la célula, a expensas de la interacción de un agonista con su receptor plaquetario. Paralelamente al proceso de adhesión, el sistema de la coagulación, activado por el daño endotelial, genera pequeñas cantidades de trombina. Ésta y el colágeno, junto con la elevada concentración local de ADP, provocan la degranulación de las plaquetas del tapón hemostático primario. Una vez activada, la plaqueta secreta el contenido de los gránulos alfa y de los densos y, en una segunda etapa, libera el contenido de los lisosomas y los productos de oxidación del ácido araquidónico. Así,

la secreción de sustancias activas por parte de las plaquetas (ADP, FvW, fibrinógeno, trombospondina) multiplica la adhesión y la agregación plaquetarias, favorece la coagulación plasmática (factor V, fibrinógeno) e incrementa el tono vascular y la vasoconstricción (serotonina). La secreción plaquetaria puede monitorizarse mediante la cuantificación de productos granulares específicos o mediante la expresión de marcadores de gránulos en la superficie de la plaqueta, como la selectina-P, que refleja la secreción de gránulos alfa. Las plaquetas también sintetizan moléculas farmacológicamente activas, como el TxA₂ a partir de ácido araquidónico y el factor activador plaquetario. Estas sustancias se unen a receptores específicos en otras plaquetas y las reclutan en el trombo.

Perpetuación (agregación plaquetaria y actividad procoagulante)

El complejo glucoproteico IIb/IIIa es el receptor más abundante de la superficie plaquetaria, con unas 80.000 moléculas por plaqueta. La GPIIb/IIIa no se une al fibrinógeno en las plaquetas no estimuladas. Sin embargo, tras la activación plaquetaria (por ejemplo, por trombina, colágeno o ADP), la GPIIb/IIIa sufre un cambio conformacional que la convierte en un receptor de gran afinidad para el fibrinógeno. Éste forma así puentes entre plaquetas adyacentes, dando lugar, finalmente, a la agregación plaquetaria. Al mismo tiempo, los fosfolípidos de la membrana de la plaqueta sufren una traslocación, exponiendo la fosfatidilserina cargada negativamente en la superficie externa de la membrana plaquetaria. La fosfatidilserina como superficie cata-

lítica actúa como un elemento clave para la activación de los factores de la coagulación, y refleja la interrelación existente entre la activación plaquetaria y la de la cascada de la coagulación.

Los procesos de adhesión, activación y agregación plaquetaria están limitados por:

- *El flujo de la sangre*, que retira las plaquetas adheridas y diluye la concentración de ADP.
- *La actuación de enzimas plasmáticas*, que degradan el ADP a adenosina, reduciendo así la agregación plaquetaria.
- *La producción por las células endoteliales de prostaciclina (PGI₂) a partir de ácido araquidónico*, que actúa como un potente inhibidor plaquetario.

HEMOSTASIA SECUNDARIA O COAGULACIÓN

La coagulación es el conjunto de reacciones bioquímicas que conducen a la transformación del fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble), lo que da estabilidad al trombo tras la lesión de un vaso. En el proceso de la coagulación intervienen una serie de complejos enzimáticos en los que, además de la enzima y el sustrato, es necesaria la presencia de cofactores proteicos, fosfolípidos y calcio, que interaccionan entre sí para acelerar la velocidad de la reacción y aumentar su eficacia. Pero las reacciones procoagulantes que conducen a la formación de fibrina deben estar en un perfecto equilibrio con: 1) reacciones limitantes anticoagulantes que impidan la acción incontrolada de los factores de coagulación activados y eviten una coagulación generalizada, y 2) reacciones fibrinolíticas, que se encarguen de eliminar la fibrina cuando ya no sea necesaria

ria y de restablecer el flujo sanguíneo. Estos procesos son dinámicos y están estrictamente regulados, y su alteración puede ocasionar episodios tanto hemorrágicos como trombóticos.

Factores de coagulación (tabla II)

Todos los factores de la coagulación excepto el FvW se sintetizan en el hígado y circulan en la sangre periférica, salvo el factor tisular, que se encuentra en membranas de ciertas células. Los factores V, XI y XIII también se encuentran en plaquetas. Los factores II, VII, IX y X, y las proteínas C y S necesitan de la vitamina K para que sean completamente funcionantes. Esta vitamina participa en la gammacarboxilación de los residuos de ácido glutámico de estas proenzimas, lo que permite (a través del calcio) la unión de estos factores a los fosfolípidos de las superficies celulares (fig. 6). De esta manera, las reacciones entre factores, que en fase líquida serían muy poco eficientes, se realizan sobre superficies fosfolipídicas (membranas de plaquetas y, en menor medida, de células endoteliales) y forman complejos enzimáticos que aumentan mucho la eficiencia de la reacción.

Los factores de coagulación se pueden agrupar en los cuatro grupos que se exponen a continuación.

Zimógenos o enzimas proteolíticas

La mayor parte de los factores de la coagulación son proteínas que se encuentran en la sangre como zimógenos inactivos y que pueden ser transformados en enzimas con actividad serín proteasa al escindirse péptidos específicos de la molécula inicial (fac-

Tabla II. Factores de la coagulación

Fibrinógeno (factor I)	Sustrato; glucoproteína adhesiva
Protrombina (factor II)	Zimógeno; serín proteasa; vitamina K
Factor tisular (factor III)	Cofactor
Iones calcio (factor IV)	Cofactor
Factor V (proacelerina)	Cofactor
Factor VII (proconvertina)	Zimógeno; serín proteasa; vitamina K
Factor VIII (factor antihemofílico A)	Cofactor
Factor IX (factor antihemofílico B)	Zimógeno; serín proteasa; vitamina K
Factor X (factor Stuart)	Zimógeno; serín proteasa; vitamina K
Factor XI (factor antihemofílico C)	Zimógeno; serín proteasa
Factor XII (factor Hageman)	Zimógeno; serín proteasa; factor de contacto
Factor XIII (factor estabilizador de fibrina)	Zimógeno; transglutaminasa
Precalicroína (factor Fletcher)	Zimógeno; serín proteasa
Cininógeno de alto peso molecular (factor Fitzgerald)	Cofactor
<i>Inhibidores de coagulación</i>	
Antitrombina	Serpina
Proteína C	Zimógeno; serín proteasa; vitamina K
Proteína S	Cofactor; vitamina K
Inhibidor de las vías del factor tisular (TFPI)	Inhibidor tipo Kunitz
Trombomodulina	Cofactor de receptor

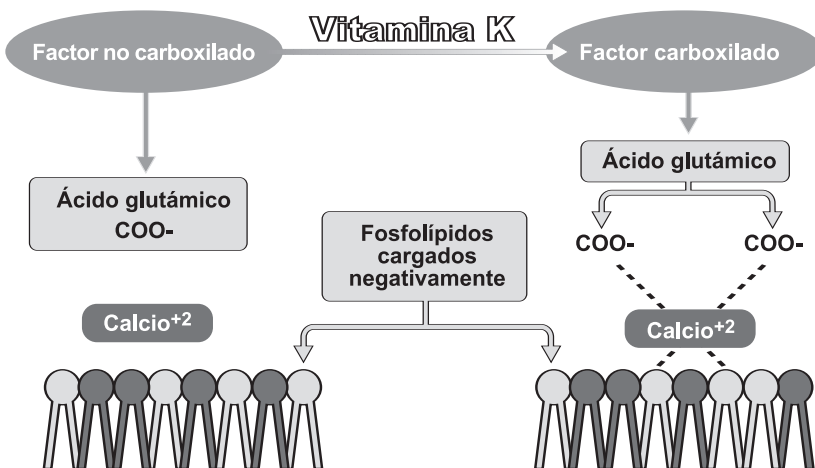


Fig. 6. La carboxilación inducida por la vitamina K permite la unión a fosfolípidos de membrana en presencia de calcio.

tores II, VII, IX, X, XI, XII y precalicreína). Al activarse el factor, se le asigna el sufijo "a". Estas reacciones se realizan de forma encadenada, de manera que el producto de la primera reacción funciona como enzima que va a activar al zimógeno de la segunda, y así sucesivamente. Cada enzima activará un zimógeno y producirá una secuencia de reacciones, en las cuales el producto activado sirve para la activación de la siguiente enzima, lo que aumenta la velocidad y la eficacia de reacción de manera exponencial. Por ejemplo, un pequeño número de moléculas de factor VII_a activará muchas moléculas de factor X, que a su vez generarán cantidades incluso mayores de trombina (factor II_a), que convertirá el fibrinógeno en fibrina. La función de estas enzimas se ve facilitada por la formación de complejos macromoleculares, como el complejo tenasa, que activa el factor X, y el complejo protrombinasa, que produce trombina (factor II_a).

Cofactores

Además de los precursores de serín proteasas, hay otras proteínas que no tienen actividad por sí mismas, pero que actúan como cofactores en los complejos enzimáticos, con lo que aumenta la eficiencia de la reacción. Estos cofactores son:

- Los factores V y VIII que tras ser activados por la trombina forman parte de los complejos tenasa (factor VIII_a-factor IX_a-factor X) y protrombinasa (factor V_a-factor X_a-factor II). El calcio y los fosfolípidos presentes en la superficie de la membrana de las plaquetas y, en menor medida, de células endoteliales intervienen también en la activación de estos complejos.
- El factor tisular (FT) y la trombosmodulina (TM) son proteínas de membrana que actúan en los complejos FVII_a-FT-factor X y trombina-TM-proteína C.
- El cininógeno de alto peso molecular (HMWK) transporta a la precalicreína y al factor XI, interviniendo en la formación del complejo enzimático con el factor XII.
- La proteína S actúa de cofactor de la proteína C, un inhibidor de la coagulación.

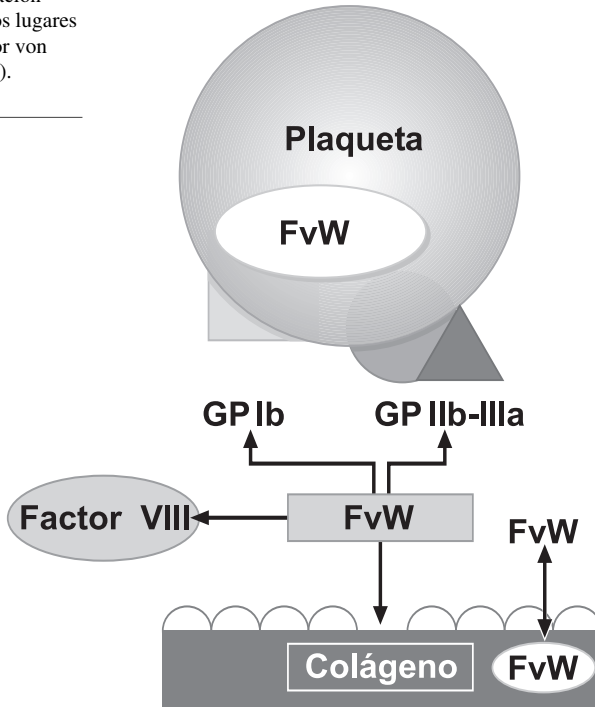
Fibrinógeno y factor XIII

El fibrinógeno, uno de los mayores constituyentes del plasma, está formado por tres parejas de cadenas polipeptídicas (alfa, beta y gamma), unidas por puentes disulfuro. La trombina hidroliza la molécula de fibrinógeno en las cadenas alfa y beta, liberándose así los monómeros de fibrina al lisar los fibrinopéptidos A y B (FPA, FPB). De esta manera, tiene lugar la formación espontánea de polímeros de fibrina, inicialmente unidos por interacciones no covalentes que pasan a covalentes por acción del factor XIII_a. Éste induce con ello la formación de un coágulo de fibrina con mayor resistencia química y mecánica a la fibrinólisis. El resultado final del proceso es una malla de fibrina hemostática y relativamente estable.

Factor von Willebrand

El FvW es una GP de alto peso molecular sintetizada por las células endoteliales como una molécula de 220.000 dalton, de la que se escinde un péptido, quedando reducida a 200.000 dalton, unidad denominada "protómero". En el interior de las células endoteliales, los protómeros se unen por

Fig. 7. Representación esquemática de los lugares de unión del factor von Willebrand (FvW).
GP: glucoproteína.



puentes disulfuro para formar estructuras más complejas, que denominamos "multímeros" y que llegan a alcanzar hasta 14.000.000 dalton. El FvW es también producido por los megacariocitos y queda almacenado en el interior de los gránulos alfa plaquetarios. Las células endoteliales segregan el FvW tanto al plasma, por efecto de la vasopresina, una hormona hipotalámica, como a la pared vascular, donde se deposita inmediatamente en el subendotelio. Tras su secreción por las células endoteliales y durante la circulación por el plasma, los multímeros de FvW se escinden en subunidades de menor tamaño por una metaloproteasa plasmática específica, el ADAMTS-13.

Las funciones del FvW son dobles (fig. 7):

- Por una parte, y como ya hemos señalado anteriormente, está implicado en la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular, función que llevan a cabo exclusivamente los multímeros de alto peso molecular.
- Por otra, es el encargado de mantener los niveles plasmáticos de factor VIII, el cual circula en el plasma formando un complejo con el FvW. Cualquier tipo de multímero puede unirse al factor VIII y la actividad plasmática procoagulante de este factor es pro-

porcional a la cantidad de FvW circulante.

Fisiología de la coagulación

Tradicionalmente, en la cascada de la coagulación se han considerado dos vías de activación: la intrínseca y la extrínseca, que convergen en la activación del factor X, que como componente de la protrombinasa convierte la protrombina en trombina, y así se genera la fibrina (fig. 8):

- La *vía intrínseca* se inicia por la exposición de la sangre a una superficie cargada negativamente (como caolín o sílice en el tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPA]).

- La *vía extrínseca* se activa por FT expuesto en el sitio de la lesión (tromboplastina en el tiempo de protrombina [TP]).

Aunque la clásica cascada ha sido útil para la interpretación de las pruebas clínicas de coagulación más empleadas (TP y TTPA), no es fiel ni exacta desde el punto de vista fisiológico.

Actualmente, se reconoce que la generación o exposición del FT en el sitio de la lesión, y su interacción con el factor VII, es el episodio fisiológico primario en el inicio de la coagulación, y que componentes de la vía intrínseca (por ejemplo, factores VIII, IX y XI) son responsables de la amplificación del proceso sólo después de que una pequeña cantidad de trombina ha sido

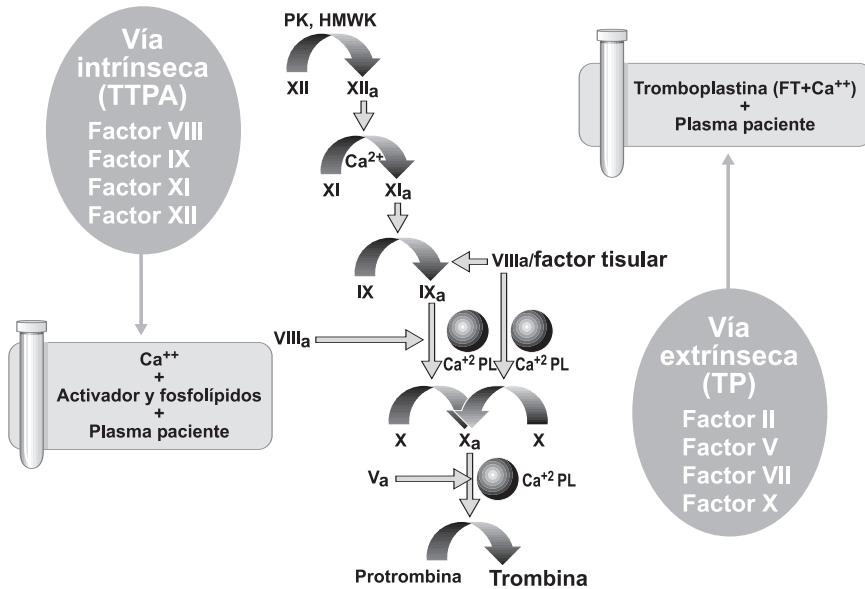


Fig. 8. Modelo clásico de cascada de coagulación (vías intrínseca y extrínseca) y participación de los factores en las pruebas de coagulación más empleadas: tiempo de protrombina (TP; vía extrínseca) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA; vía intrínseca).

HMWK: cininógeno de alto peso molecular; PK: precalicreína; FT: factor tisular.

generada. Así, el factor desencadenante para la activación de la coagulación es el FT, un receptor transmembrana para el factor VII. El FT no está presente normalmente en la sangre, y sólo aparece en componentes celulares que se exponen al torrente sanguíneo tras la ruptura del vaso, o como expresión aberrante en monocitos y en células endoteliales activadas por las citocinas que se generan en los procesos inflamatorios o la sepsis. El FT se une a trazas del factor VII_a (1-2% del factor VII se encuentra en forma activa), formando el complejo FT-factor VII_a, que tiene actividad proteolítica; además, el complejo FT/factor VII es capaz de autoactivarse a FT-factor VII_a. Este complejo transforma al factor X en factor X_a y al factor IX en factor IX_a (fase de iniciación). El factor IX_a forma un complejo con el VIII, fosfolípidos, calcio y el factor X (complejo tenasa), generando factor X_a de forma 50 veces más eficiente que por el complejo FT-factor VII_a-factor X. El factor X_a, producido por cualquiera de las dos fuentes, forma un complejo con el factor V_a, fosfolípidos, calcio y el factor II o protrombina (complejo protrombinasa) para la generación de trombina (factor II_a). Se producen trazas de trombina que causan una retroactivación con la activación de los factores V, VIII y XI. Ésta es esencial para que los complejos catalíticos tenasa y protrombinasa generen cantidades suficientes de factor X_a y de trombina, respectivamente, para soportar la formación del coágulo con la transformación de fibrinógeno (factor I) en fibrina (factor I_a; fase de propagación) (fig. 9). La generación de trombina es mucho mayor en la superficie plaquetaria; la unión de los factores VII, IX, X y II a la superficie celular se realiza por la presencia de complejos de calcio, fosfolípidos y ácido dicarboxi-

glutámico, siendo este último paso consecuencia de la acción de la vitamina K sobre los factores dependientes de la misma. La trombina, además, actúa como un mecanismo amplificador, ya que favorece la activación de plaquetas, del factor XI y de los cofactores VIII y V. También esta enzima se encarga de activar el factor XIII, con lo que se ligan covalentemente los monómeros de fibrina para dar lugar a una red insoluble y resistente a la degradación (fig. 9). Adicionalmente, la trombina se une a receptores acoplados a proteínas G presentes en el endotelio, linfocitos, monocitos, macrófagos y neutrófilos, manteniendo así la hemostasia a nivel local y proporcionando un mecanismo de activación inflamatoria.

La llamada "vía intrínseca de la coagulación" juega un papel menor en la fisiología de la hemostasia. Tras el contacto de la sangre con una superficie cargada negativamente (como el colágeno subendotelial), el factor XII se activa y el XII_a activa a la precalicreína. La calicreína formada junto con el cininógeno de alto peso molecular amplifican la activación del factor XII, que a su vez activa al XI. Las deficiencias de precalicreína, de cininógeno y de factor XII no provocan problemas hemostáticos, aunque sí conllevan una prolongación del TTPA, prueba biológica que se emplea en la evaluación prequirúrgica. Sin embargo, la mayor parte del factor XI se va a activar por trazas de trombina, y este factor activa al IX, amplificándose así el proceso, como se ha descrito anteriormente. El descubrimiento de la activación del factor XI de forma independiente del XII ayuda a clarificar el papel de este factor en la vía intrínseca y explica por qué pacientes con déficit grave de factor XI, a diferencia de otros factores de contacto, sí sufren diátesis hemorrágica.

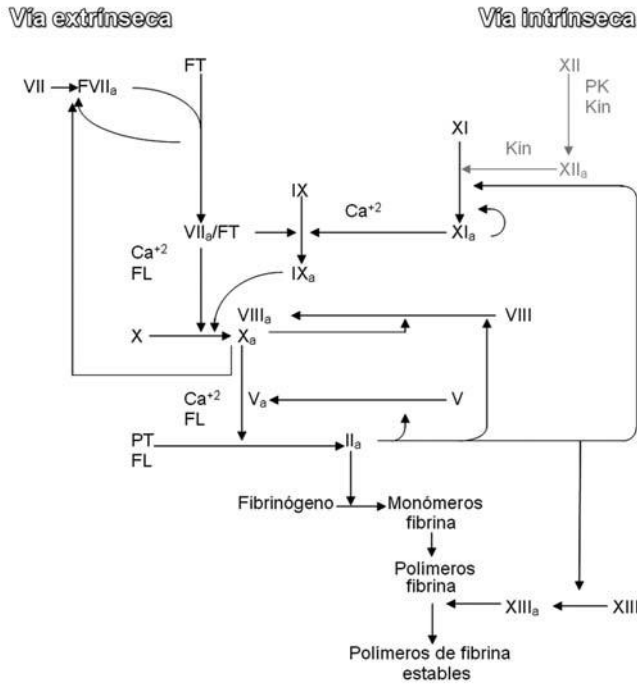


Fig. 9. Representación esquemática de la cascada de coagulación e iniciación de la formación del coágulo mediada por factor tisular (FT); interacciones entre las vías y papel de la trombina en el mantenimiento de la cascada por mecanismos de retroactivación de factores de coagulación. FL: fosfolípidos; Kin: cininógeno de alto peso molecular; PK: precalicreína; PT: protrombina.

Según estos nuevos hallazgos, se ha propuesto un nuevo modelo para el mecanismo de la coagulación sanguínea, más simple que el tradicional de las cascadas, y en el cual no se hace distinción entre las vías extrínseca e intrínseca. La coagulación se iniciaría mediante la exposición del FT, que se uniría al factor VII_a para activar a los factores IX y X: a concentraciones altas de FT, el factor X sería activado principalmente por el complejo FT-factor VII_a; sin embargo, a concentraciones inferiores de FT, iría adquiriendo importancia la activación del factor X por el complejo te-

na, originado gracias a la capacidad de la trombina de activar directamente al factor XI, que a su vez activaría al IX (fig. 10).

MECANISMOS DE CONTROL Y FINALIZACIÓN DEL PROCESO DE LA COAGULACIÓN

Las interacciones entre las plaquetas activadas y la cascada de coagulación ocasionan una respuesta hemostática rápida y localizada en el sitio de la lesión. Pero podría ser potencialmente dañina, ya que la capacidad procoagulante de 1 ml de sangre es suficiente para coagular todo el sistema circulatorio.

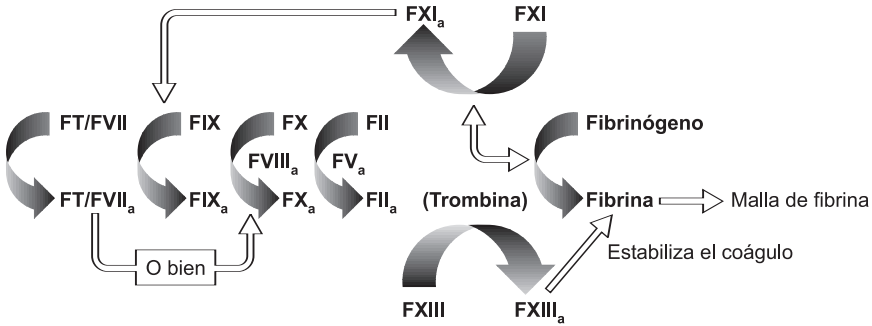


Fig. 10. Nuevo modelo de la coagulación.
F: factor; FT: factor tisular.

rio, ocasionando trombosis, inflamación vascular y lesión tisular. Para evitarlo, existe un riguroso mecanismo de control que incluye factores como la dilución de los procoagulantes en el flujo sanguíneo, la retirada de factores activados por el sistema reticuloendotelial, especialmente en el hígado, y el control de los procoagulantes activados y de las plaquetas por los mecanismos antitrombóticos naturales (véase más adelante).

La fase de finalización del proceso de coagulación incluye dos inhibidores enzimáticos circulantes, la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), y un proceso dependiente de la coagulación, ya que precisa de la trombina, el sistema de la proteína C. Además, la prostaciclina, el TxA_2 , y el óxido nítrico (ON) modulan la reactividad vascular y plaquetaria.

Antitrombina

La antitrombina (AT) es el principal inactivador fisiológico de las proteasas serínicas generadas durante la activación del sistema de la coagulación. Neutraliza la mayor parte de las enzimas en la cascada de la coagulación,

especialmente trombina, y factor X_a , aunque también en menor medida inhibe a los factores IX_a , XII_a , XI_a , calicreína y plasmina. La unión a la AT de la heparina exógena o de heparinoides endógenos a través de una secuencia de pentasacáridos produce un cambio conformacional en la molécula de AT, que acelera la inactivación de los factores en 1.000 a 4.000 veces (véase fig. 7, capítulo 30). El sistema endotelial recubierto de heparán sulfato condiciona que la superficie celular esté cubierta con AT activada, y así inactiva rápidamente cualquier exceso de trombina en la circulación general, protegiendo de este modo a la pared vascular de la formación del trombo.

Proteínas C y S

A medida que progresa el trombo, la trombina se une a la TM, una proteína integral de membrana de la superficie endotelial. La unión de la trombina a la TM induce un cambio conformacional en la primera, lo que cambia la especificidad de su sustrato, de manera que adquiere habilidad de activar la proteína C, serín proteasa sintetizada

en el hígado y dependiente de vitamina K. La trombina queda así bloqueada para la activación plaquetaria o la escisión del fibrinógeno. La activación de la proteína C por el complejo trombina-TM se potencia por un receptor endotelial para la proteína C (REPC). La proteína C activada, en asociación con la proteína S sobre la superficie fosfolípídica de las células, inactiva a los factores V_a y $VIII_a$, y así inactiva los complejos protrombinasa y tenasa, respectivamente (fig. 11). El factor V Leiden es un factor V que presenta un cambio aminoacídico que lo hace resistente a la inactivación por la proteína C, lo que resulta en un estado de hipercoagulabilidad y tendencia a la trombosis (véase capítulo 30).

La proteína S circula en dos formas. En la libre es activa como anticoagulante; en la forma unida, da lugar a un complejo con la proteína C4b del sistema del complemento y es inactiva funcionalmente. La proteína de unión C4b es un reactante de fase aguda, cuya concentración aumenta en estados inflamatorios; por ello, la actividad de la proteína S libre está reducida en estas condiciones, lo que aumenta las posibilidades de trombosis.

Inhibidor de la vía del factor tisular

El TFPI es un inhibidor con efecto doble: por una parte, se une al complejo FT/factor VII_a para impedir que

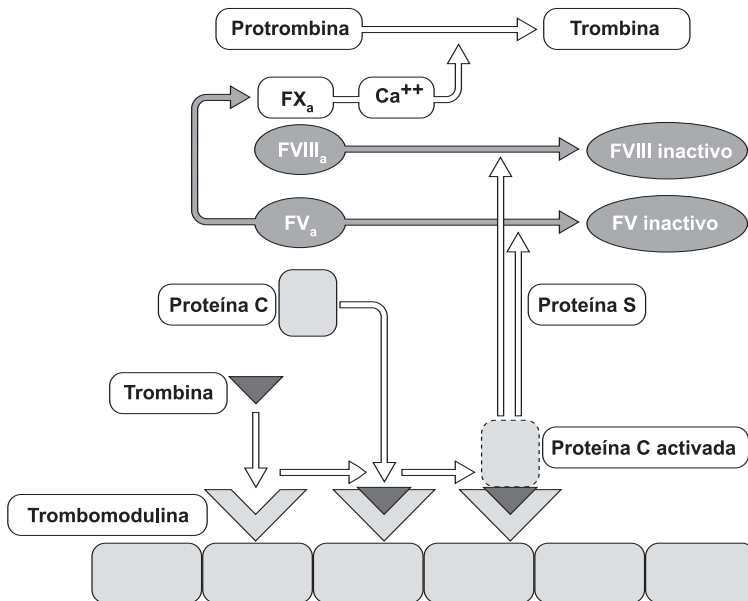


Fig. 11. Mecanismo fisiopatológico del sistema de la proteína C. La trombina se une a un receptor endotelial, la trombomodulina, y este complejo (junto al receptor endotelial de proteína C) sirve de sitio de anclaje para la proteína C. Ésta se activa, y la proteína S sirve de cofactor para la inactivación de los factores V_a y $VIII_a$, limitando así la producción de trombina.

actúen sobre sus sustratos los factores IX y X y, por otra, inhibe también directamente al factor X_a. De hecho, el complejo TFPI/factor X_a es un inhibidor más eficaz del FT/factor VII_a que el TFPI solo, posiblemente mediante la formación de un complejo grande que comprende TFPI/factor X_a/FT/factor VII_a. Con ello, el factor X_a ejerce un mecanismo de retroalimentación negativa sobre su propia producción. Así, con la inhibición del complejo FT/factor VII_a, sólo se puede producir factor IX_a y X_a a través de la acción del XI_a, que se generaría por la acción de la trombina sobre el factor XI al final de la cascada (fig. 12).

El TFPI se sintetiza fundamentalmente en el endotelio microvascular. Su concentración plasmática, a diferencia de la de la AT, es baja, circulando el 20% en plasma en asociación a lipoproteínas, mientras que la mayor parte se encuentra asociado a los glicosaminoglicanos de la superficie endotelial. La concentración plasmática de TFPI aumenta tras la administración intravenosa de heparina, lo que puede contribuir al efecto antitrombótico de este fármaco.

Óxido nítrico y prostaciclina

El ON se forma a partir de la L-arginina en células endoteliales, por medio de la ON sintasa. Este agente causa vasodilatación e inhibe la adhesión plaquetaria. El ON es destruido rápidamente tras su unión a la hemoglobina, por lo que funciona como una hormona local (paracrina). Además, la prostaciclina derivada de las células endoteliales próximas al endotelio dañado también bloquea la agregación plaquetaria y antagoniza la vasoconstricción mediada por TxA₂.

ELIMINACIÓN DEL COÁGULO Y FIBRINÓLISIS

Inmediatamente durante la formación del coágulo, se pone en marcha un mecanismo para la lisis del coágulo y la restauración de la estructura del vaso. Esta función la realiza la enzima plasmina, que se forma a partir del plasminógeno por acción del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y, en menor medida, por el activador del plasminógeno urinario (o urocinasa).

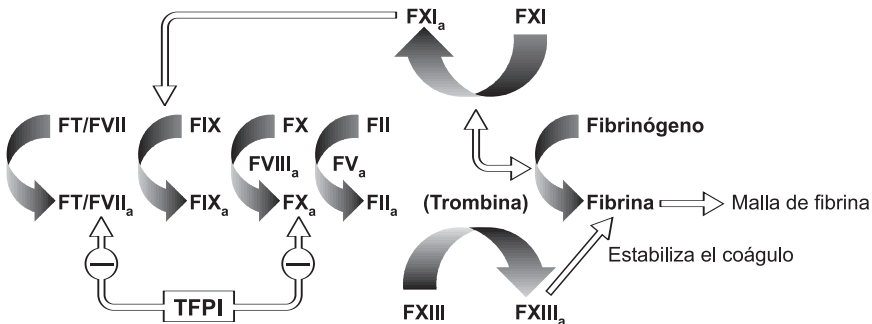


Fig. 12. Esquema representativo de la inhibición dual del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) sobre el complejo factor tisular (FT)/factor VII_a y también directamente sobre el factor X_a.

El plasminógeno embebido en el coágulo se transforma así en plasmina, que degrada la fibrina.

La plasmina tiene una especificidad de sustrato amplia y, además de la fibrina, escinde al fibrinógeno y a una serie de proteínas plasmáticas y factores de la coagulación. La plasmina escinde la fibrina polimerizada en múltiples sitios y libera productos de degradación de la fibrina (PDF), entre ellos el dímero D (dos dominios D de la fibrina estabilizados por el factor XIII_a).

Existen dos tipos fundamentales de activadores del plasminógeno (fig. 13):

- **t-PA:** es una enzima liberada por las células endoteliales bajo estimulación de varias sustancias, entre las que se encuentra la trombina. Circula en plasma como un complejo con su inhibidor natural, PAI-1, y es eliminado rápidamente por el hígado. De forma análoga al complejo protrombínico, la generación de plasmina por el t-PA tiene lugar de forma óptima sobre la superficie del coágulo de fibrina, lo que aumenta su eficiencia catalítica en cientos de veces, mientras que es escasa cuando el t-PA está circulante.
- **Urocinasa:** es el segundo activador fisiológico del plasminógeno. Está presente en altas concentraciones en la orina. Mientras que el t-PA es el responsable de iniciar la fibrinólisis intravascular, la urocinasa es el principal activador de la fibrinólisis en el compartimento extravascular. La urocinasa es liberada por las células epiteliales de los conductos, que deben mantenerse libres de fibrina, como los túbulos renales o los conductos de las glándulas salivales y mamarias. La urocinasa se une a un receptor de

membrana y así se activa al unirse al plasminógeno en la superficie celular para generar plasmina.

El sistema de plasminógeno/activadores del plasminógeno es complejo, y se asemeja a la cascada de la coagulación. La actividad de la plasmina es regulada por células endoteliales que secretan activadores (t-PA y activador tipo urocinasa) e inhibidores de la fibrinólisis (fig. 13).

Inhibidores de la fibrinólisis

La actividad profibrinolítica del t-PA está regulada a su vez por medio de dos inhibidores: el inhibidor endotelial del activador del plasminógeno (PAI) y el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI). La formación de estos dos inhibidores está estimulada por la trombina, lo que contribuye a modular la fibrinólisis incontrolada. Por otra parte, la plasmina que escapa del coágulo al plasma se inactiva rápidamente por la alfa-2 antiplasmina, limitando así su acción al coágulo local.

- **PAI-1:** es sintetizada por células endoteliales y plaquetas. Los pacientes con deficiencias en PAI-1 tienen una diátesis hemorrágica en general relacionada con traumatismos o cirugía. El PAI-2 es sintetizado por leucocitos y placenta (incremento de niveles en el embarazo). Es menos efectivo como inhibidor que el PAI-1.
- **Alfa-2-antiplasmina:** es secretada por el hígado y también está presente en plaquetas. Es muy efectiva en la activación de la plasmina tanto en el trombo como circulante. Al existir niveles menores en la circulación de antiplasmina

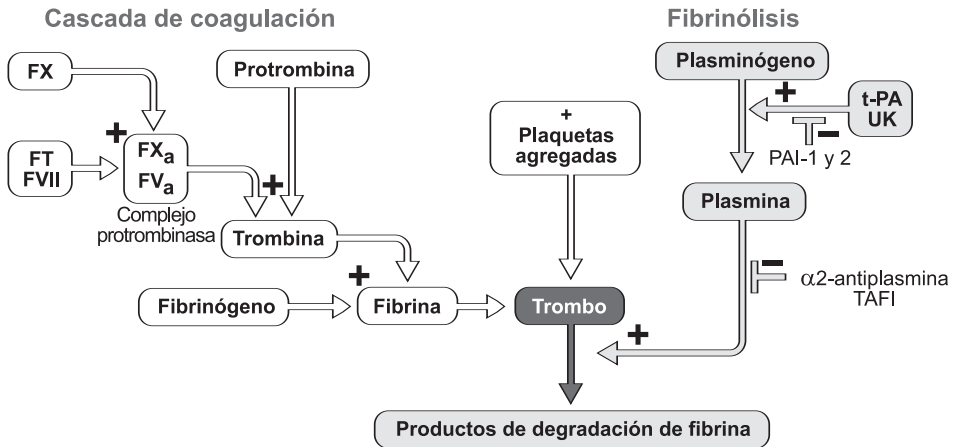


Fig. 13. Interrelación entre la cascada de coagulación y el sistema de fibrinólisis, con activación secuencial de proteínas y regulación por parte de inhibidores de las reacciones.

F: factor; FT: factor tisular; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; t-PA: activador tisular del plasminógeno; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina; UK: urocinasa.

que de plasminógeno, no es capaz de inhibir la generación de plasmina si ésta se lleva a cabo en gran cantidad.

- **TAFI**: es un sustrato fisiológico del complejo trombina-TM. Al igual que con la proteína C, la activación de TAFI por el complejo trombina-TM es aproximadamente 1.000 veces más rápido que con la trombina libre. El TAFI activado funciona como inhibidor de la fibrinólisis, al disminuir los sitios en la fibrina en los que el plasminógeno se puede incorporar al coágulo, lo que ocasiona una lisis

retrasada. Desde un punto de vista fisiológico, tras la unión de trombina a la TM, el complejo trombina-TM activará la proteína C para inhibir la cascada de coagulación, y también activará el TAFI, protegiendo así al coágulo formado de una degradación prematura. De este modo, pacientes hemofílicos (déficit de factor VIII) y/o con deficiencias del XI pueden tener sangrado no sólo en relación con el déficit de factores de coagulación sino también por una pobre activación del TAFI por la menor generación de trombina.

DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

***Por el Dr. J. A. Páramo,
Dr. J. M.^a Moraleda**

Introducción. Evaluación clínica de un paciente con diátesis hemorrágica. Exploración física. Datos de laboratorio. Evaluación inicial de un paciente con sangrado.

INTRODUCCIÓN

La correcta identificación de un trastorno de la hemostasia requiere la realización de una cuidadosa historia clínica y exploración física previamente a la determinación de pruebas biológicas que nos permitan caracterizar el defecto subyacente. La evaluación clínica puede determinar si la anomalía reside en los vasos sanguíneos, las plaquetas o el sistema de coagulación, mientras que el examen físico revelará las características del sangrado. El carácter espontáneo o provocado puede orientar hacia un trastorno congénito o adquirido.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE UN PACIENTE CON DIÁTESIS HEMORRÁGICA

La historia clínica para evaluar la posible existencia de alteraciones en la hemostasia debe contemplar las siguientes cuestiones:

- ¿Tiene historia hemorrágica?:
 - ¿Hemorragia digestiva?
 - ¿Hemorragia tras extracción dental o intervenciones quirúrgicas?
 - ¿Hematuria?
 - ¿Historia de enfermedad hepática o renal?
 - ¿Hemorragia tras pequeños traumatismos?
 - ¿Hemorragia nasal (epistaxis)?
 - ¿Hemorragias menstruales?
 - ¿Hematomas espontáneos?
 - ¿Hemorragia articular?
 - ¿Presencia de sangre en heces?
 - ¿Existen antecedentes familiares de sangrado?
- ¿Recibe el paciente algún tratamiento farmacológico?

Los signos y síntomas clínicos se dividen arbitrariamente en dos grupos: aquéllos característicos de las alteraciones vasculares o plaquetarias y los más comúnmente relacionados con anomalías de la coagulación. Las

petequias, la equimosis y los hematomas son característicos del primer grupo, mientras que las hemorragias musculares e intraarticulares (hemartrosis) denotan alteración de la coagulación. La hematuria, la hematemesis y las melenas pueden presentarse en los dos grupos de pacientes. La menorragia puede ser el único síntoma en mujeres con enfermedad de von Willebrand o trombocitopenia moderada, mientras que las hemorragias en cavidades y en la zona de la fascia interna implicarían una alteración congénita de la coagulación.

El inicio de aparición de los síntomas (neonato, infancia, adolescencia), así como una historia familiar abigarrada serán de gran importancia para establecer el carácter congénito, mientras que las manifestaciones hemorrágicas en el contexto de una enfermedad de base o relacionadas con la ingestión de fármacos que alteran la hemostasia indican un trastorno adquirido. Diversos agentes producen alteración en las pruebas biológicas de la hemostasia:

- *Fármacos que inducen trombocitopenia y alteran la hemostasia primaria.* Pueden inducir trombocitopenia los antipalúdicos, antimicrobianos, sales de oro, antiepilépticos, benzodiazepinas, etc. Otros agentes alteran la función plaquetar, como el ácido acetilsalicílico (AAS) y los antiinflamatorios no esteroideos, que alargan el tiempo de hemorragia.
- *Fármacos que alteran la coagulación.* A este grupo pertenecen la heparina y los anticoagulantes orales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En la exploración física se debe buscar de manera específica:

- *Evidencia de lesiones hemorrágicas en la piel.* Petequias, equimosis o hematomas (fig. 1). Las petequias son lesiones rojas y puntiformes, reflejo de la extravasación de hematíes del torrente circulatorio y su acumulación en la piel. Cuando su tamaño supera 1 cm, se denominan "equimosis" y si aparecen en acúmulos, se denominan "púrpura", que es paradigmática de la fragilidad vascular secundaria a trombocitopenia o trombocitopatía. La existencia de petequias en las extremidades inferiores como localización exclusiva sugiere estasis vascular. Las petequias palpables (con una zona central indurada) son sugestivas de la existencia de vasculitis, y se distinguen de las telangiectasias y angiomas (dilataciones vasculares) en que no desaparecen con la presión, mientras que estas últimas sí lo hacen. Los hematomas son lesiones más extensas, elevadas y, en ocasiones, dolorosas que afectan a tejido celular subcutáneo, a la fascia y al músculo.
- *Hemartrosis.* La hemorragia intraarticular causa dolor y tumefacción en la extremidad afecta y es diagnóstica de coagulopatía congénita, fundamentalmente hemofilia (fig. 2).
- *Existencia de elasticidad anormal de la piel o hiperextensibilidad de las articulaciones,* lo que sugiere un trastorno del tejido conectivo.
- *Presencia de estigmas de hepatopatía.*

Las características diferenciales de las diátesis hemorrágicas se resumen en la tabla I.

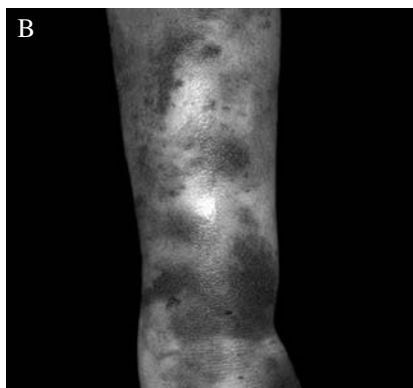


Fig. 1. A. Púrpura petequiral en piel. B. Equimosis y hematomas. C. Gran hematoma en paciente con coagulación intravascular diseminada.

DATOS DE LABORATORIO

No existe una prueba única que permita la evaluación global de la hemostasia primaria y de la coagulación. Ante un paciente que está siendo evaluado por la posible existencia de un trastorno de la hemostasia, se deben realizar las pruebas de laboratorio que se detallan a continuación (tabla II).

Pruebas para evaluar la hemostasia primaria

Recuento de plaquetas y morfología plaquetaria

Actualmente el recuento de plaquetas se realiza en aparatos automatizados, y las cifras normales oscilan entre 150 y 400 $\times 10^9/l$. A la hora de interpretar los recuentos, es necesario descartar las pseudotrombocitopenias, cifras falsamente disminuidas de plaquetas a con-



Fig. 2. Hemartrosis.

Tabla I. Aspectos diferenciales de las diátesis hemorrágicas

	Vasculares	Plaquetares	Coagulopatías
Patogenia	Alteración en la pared del vaso Alteración de tejido conjuntivo perivascular	Trombopenias Trombopatías	Déficit/alteración de los factores Aumento del consumo de factores Anticoagulantes
Expresión hemorrágica	Petequias, equimosis y sangrados por piel y mucosas (nariz, tractos gastrointestinal y genitourinario)		Hematomas y hemorragias musculares y/o articulares
Desencadenantes	Espontáneas o postraumáticas		Traumatismo previo frecuente
Comienzo	Inmediato		Retardado
Control sangrado	Medidas locales		Terapia sistémica
Defectos más frecuentes	Idiopática, esteroidea, senil	Adquirida: PTI Hereditaria: EvW	Adquirida: hepatopatía, CID Hereditaria: hemofilia A

CID: coagulación intravascular diseminada; EvW: enfermedad de von Willebrand;
PTI: púrpura trombocitopénica diseminada.

secuencia de su agrupación o de la existencia de plaquetas de tamaños muy grandes o pequeños que el contador incluye dentro de otros grupos celulares. Además, la pseudotrombocitopenia puede ser causada por aglutinación plaquetaria dependiente del anticoagulante ácido etilendiaminotetracético (EDTA), aglutininas frías plaquetarias o satelitismo plaquetario a neutrófilos o monocitos; por ello, en estos casos, es conveniente hacer el hemograma con heparina y/o citrato como anticoagulantes, y revisar el frotis de sangre periférica para confirmar su existencia.

La morfología plaquetar se determina en un frotis de sangre periférica mediante tinciones ordinarias (véase fig. 3, capítulo 25). Además del número, puede valorarse el tamaño de las plaquetas, que está aumentado en pacien-

tes con enfermedad de Bernard-Soulier y disminuido en aquéllos con sepsis.

Tiempo de hemorragia

Esta técnica se ha utilizado clásicamente para determinar la adecuada formación del tapón plaquetario en pacientes con hemorragias y en el preoperatorio, pero está siendo sustituida por métodos menos invasivos, ya que no se ha demostrado buena correlación con las pérdidas sanguíneas postoperatorias y porque un tiempo de hemorragia normal no excluye la existencia de una alteración hemostática. Para realizarlo, se practica una incisión uniforme en el antebrazo (prueba de Ivy o de Simplate) del paciente, manteniendo una compresión de 40 mmHg, con un

Tabla II. Interpretación de las pruebas de hemostasia y coagulación más frecuentes

Prueba	Rango normal	Alteraciones más frecuentes
Recuento de plaquetas	150-400 x 10 ⁹ /l	Trombocitopenia; trombocitosis
Tiempo de hemorragia	3-9 min	Trombocitopenia; trombopatías; enfermedad de von Willebrand; alteraciones vasculares (Ehler-Danlos)
TTPA	29-37 s	Deficiencia o inhibidores contra precalicreína, factores VIII, IX, XI, XII, protrombina y fibrinógeno; anticoagulante lúpico; heparina
TP	70-120%	Deficiencia de vitamina K; deficiencia o inhibidores contra factores II, VII, X, protrombina y fibrinógeno; anticoagulantes orales, hepatopatía; anticoagulante lúpico; altas concentraciones de heparina
TP y TTPA	Prolongados	Anticoagulante lúpico; hepatopatía; anticoagulantes (acenocumarol y heparina), CID, hipofibrinogenemia/disfibrinogenemia
TT	18-22 s	Hipofibrinogenemia/disfibrinogenemia; inhibidores de trombina; presencia de PDF
Fibrinógeno	150-350 mg/dl	Afibrinogenemia; hipofibrinogenemia/disfibrinogenemia; inhibidores de trombina
Factor VIII	60-125 U/dl	Hemofilia A; enfermedad de von Willebrand, inhibidores contra el factor VIII
PDF/DD	0-5 µg/ml	CID; hiperfibrinólisis; tratamiento trombolítico; hepatopatía, disfibrinogenemia

CID: coagulación intravascular diseminada; DD: dímero D; PDF: productos de degradación de fibrinógeno; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

manguito de toma de presión. El exceso de sangre se retira cada 30 s con un papel de filtro sin tocar el extremo de la incisión (fig. 3). En los individuos normales la hemorragia cesa alrededor de los 7 min. Un tiempo de hemorragia muy alargado sugiere la existencia de trastornos vasculares, enfermedad de von

Willebrand, alteración del funcionalismo plaquetario y toma de fármacos.

Estudio de la función plaquetar

La agregación de las plaquetas ha sido el método clásico para determinar la función plaquetar. La agregometría



Fig. 3. Tiempo de hemorragia. Ivy.

óptica registra la formación de agregados tras añadir a un plasma rico en plaquetas (PRP) diferentes concentraciones de difosfato de adenosina (ADP), colágeno o epinefrina, que son inductores de la agregación. La medición se realiza por turbidimetría en un agregómetro, de tal manera que, al formarse el agregado, aumenta la transmisión de luz a través de la cubeta. También se puede emplear ristocetina, que es un antibiótico que induce la agregación en presencia de factor von Willebrand, y es útil en el diagnóstico de esta enfermedad, ya que los pacientes presentan una respuesta anómala. La agregometría de impedancia mide cambios en la resistencia con el paso de la corriente cuando las plaquetas forman un agregado sobre un electrodo inmerso en una muestra diluida de sangre total después de la adición de un agonista. El sistema permite medir la función de las plaquetas en sangre total, un medio más fisiológico que el PRP, aunque presenta inconvenientes similares a la agregación óptica.

VerifyNow® es un método facilitado técnicamente (*point of care*) de la agregación plaquetaria. La técnica mide la

capacidad de las plaquetas para aglutinar bolitas recubiertas de fibrinógeno en sangre total cuando se estimulan con un agonista. Permite monitorizar el efecto de los bloqueantes de P2Y₁₂, como el clopidogrel.

Se puede analizar la reacción de liberación plaquetar mediante la determinación con métodos inmunológicos o radioinmunoensayo de sustancias liberadas por las plaquetas durante su activación, tales como ADP, serotonina, tromboxano A₂, betatromboglobulina o factor plaquetario 4.

Debido a las limitaciones del tiempo de hemorragia, se han desarrollado nuevos métodos para analizar la función plaquetar, como el PFA-100™, en el que el plasma citratado se hace pasar por un tubo capilar hasta una membrana de colágeno que contiene ADP o epinefrina, determinándose así el tiempo de obturación como una medida de la formación del tapón hemostático (fig. 4). Se ha observado alargamiento del tiempo de obturación (en segundos) en sujetos tratados con AAS (fundamentalmente en el cartucho con epinefrina), así como en pacientes con enfermedad de von Willebrand.

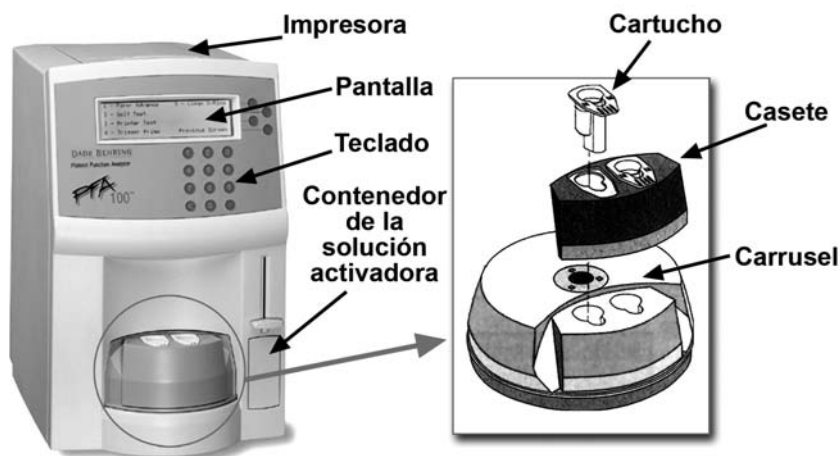


Fig. 4. Analizador de la función plaquetar (PFA-100™).

Pruebas para evaluar la coagulación (tabla II)

Tiempo de tromboplastina parcial activado

Esta prueba se utiliza para descartar anomalías en la vía intrínseca de la coagulación (véase fig. 8, capítulo 25). Se realiza añadiendo al plasma fosfolípidos, como la cefalina o el caolín (de ahí la antigua denominación de "tiempo de cefalina-caolín") e iones calcio, tras lo cual se anota el tiempo que tarda en establecerse el coágulo (fig. 5).

Se denomina "tiempo de tromboplastina parcial activado" (TTPA) porque una superficie activadora inicia la activación del plasma y los fosfolípidos añaden una actividad de «tromboplastina parcial» equivalente al componente lipídico de la «tromboplastina total» (el factor tisular).

La normalidad de esta prueba sugiere la ausencia de anomalías de los factores XII, XI, IX, VIII, V y X, cininógeno de alto peso molecular (HMWK) o precalicreína.

El TTPA se emplea para detectar deficiencia de factores en la vía intrínseca (es muy sensible a las de los factores VIII y IX, por lo que es de utilidad para descartar hemofilias A y B), y para realizar el cribado de anticoagulante lúpico y la monitorización de la anticoagulación con heparina.

Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina (TP) es una prueba que se utiliza para descartar anomalías en la vía extrínseca (véase fig. 8, capítulo 25). Se realiza añadiendo al plasma tromboplastina tisular e iones calcio, tras lo cual se anota el tiempo que tarda en establecerse el coágulo (fig. 5). Es sensible a las deficiencias de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) y, por ello, es la prueba más empleada para la monitorización del tratamiento con anticoagulantes orales, que prolongan el TP (tabla II). Los valores se expresan en porcentajes de actividad, si bien en la monitorización de los anticoagulantes orales se emplea el

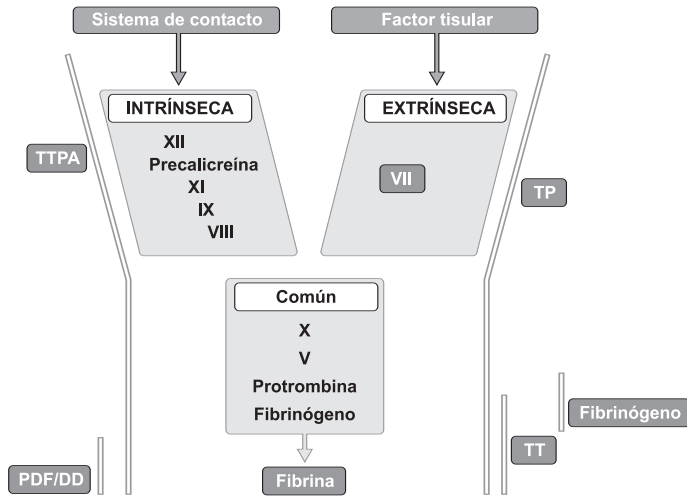


Fig. 5. Esquema de las pruebas que miden las diferentes vías de la coagulación.
DD: dímero D; PDF: productos de degradación de fibrinógeno; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

cociente internacional normalizado (INR):

$$\text{INR} = (\text{TP paciente})^c / \text{TP control}$$

El exponencial *c* representa el índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina empleada en el laboratorio. Ello permite comparar los TP, independientemente de la tromboplastina empleada.

Tiempo de trombina y de reptilase

El tiempo de trombina (TT) se calcula añadiendo trombina diluida al plasma del paciente. Al no añadirse iones calcio, la reacción se debe de manera exclusiva a la presencia de la trombina añadida (fig. 5).

El alargamiento de esta prueba sugiere (tabla II):

- Aumento de la actividad anti-trombínica del plasma por ejemplo, presencia de heparina.

- Presencia de productos de degradación del fibrinógeno (PDF) que interfieren en la polimerización de la fibrina.
- Hipofibrinogenemia, cuando los niveles de fibrinógeno son inferiores a 80 mg/dl.
- Disfibrinogenemias.

El reptilase es un veneno de serpiente que libera fibrinopéptido A de la molécula de fibrinógeno y favorece su polimerización. Su efecto no es inhibido por la heparina, por lo que un TT alargado con reptilase normal sugiere presencia de heparina en la sangre.

Determinación de fibrinógeno

El fibrinógeno es el precursor de la fibrina y puede ser determinado con métodos funcionales o inmunológicos. En el método funcional se añade un exceso de trombina a una muestra de

plasma diluido y se determina el tiempo de formación del coágulo (fig. 5). Un descenso de fibrinógeno se relaciona con alteraciones genéticas cuantitativas o cualitativas (hipofibrinogenia y disfibrinogenemia) o adquiridas (hepatopatía, coagulación intravascular diseminada [CID]).

Dosificación individual de factores de coagulación

Los factores de la coagulación pueden ser cuantificados de diferentes maneras, mediante instrumentos que permiten la detección automática del tiempo de formación de un coágulo de plasma:

- *Cuantificación de la actividad procoagulante:* para dosificar la actividad procoagulante, se utilizan plasmas conocidos, carentes de algunos de los factores y se realiza un TTPA o TP, según el factor a dosificar, mezclando el plasma carente con diferentes diluciones del plasma del paciente. Los resultados se expresan como unidades o porcentaje en relación con un *pool* de plasma normal. También se pueden emplear técnicas amidolíticas basadas en la liberación de un sustrato cromogénico que puede determinarse con sistemas automatizados.
- *Cuantificación por métodos inmunológicos:* para determinar la cantidad de molécula presente en plasma se utilizan ensayos inmunoenzimáticos tipo ELISA, (análisis de inmunoabsorción ligada a las enzimas) que han sustituido a los métodos tradicionales de inmunoprecipitación y electroforesis (método de Laurell). Los resultados

se expresan, generalmente, en ng/ml.

Determinación del factor XIII

El factor XIII induce polimerización de la fibrina, generando un coágulo resistente a la desnaturalización por urea o ácido acético. La prueba de estabilización del coágulo o estabilización de la fibrina se basa en la recalcificación de un plasma al que se añade urea 5M y la estabilidad se determina a las 24 h de la incubación. Cuando existe una deficiencia de factor XIII, se disuelve precozmente el coágulo al que se añadió la urea. También se puede determinar la concentración de factor con técnicas de espectrofotometría.

Determinación de inhibidores de la coagulación

Cuando la anomalía en la coagulación (alargamiento del TP o del TTPA) es causada por un inhibidor, se realizan experimentos mezclando diferentes diluciones de plasma normal (1/2, 1/4, etc.). Si existe un inhibidor, el TTPA o el TP continuarán alargados tras la adición de plasma normal, mientras que si la alteración es una deficiencia de factores, los tiempos se corregirán con la mezcla de pequeñas cantidades de plasma normal.

Determinación de productos de degradación de fibrinógeno y dímero D

Los PDF y el dímero D (DD) son fragmentos de proteínas resultado de la acción proteolítica de la plasmina sobre el fibrinógeno y la fibrina, respectivamente. Estos fragmentos están

asociados a la CID y también son de gran utilidad por su valor predictivo negativo en pacientes con tromboembolismo venoso (si no están aumentados, el diagnóstico de tromboembolismo es muy poco probable). En la actualidad, es posible su determinación cuantitativa o semicuantitativa con métodos inmunológicos muy sensibles, tipo aglutinación de partículas de látex o ELISA (fig. 5). Los resultados se expresan, generalmente, en $\mu\text{g/ml}$.

Pruebas de fibrinólisis

El método clásico de estudio de la fibrinólisis consiste en la observación del tiempo de disolución del coágulo sanguíneo o plasmático tras añadir calcio o trombina. Otra prueba es el tiempo de lisis de las euglobulinas, basado en observar el tiempo de disolución de la fracción euglobulínica del plasma, obtenidas tras la precipitación del plasma en medio ácido. La fracción euglobulínica está formada por el fibrinógeno, el plasminógeno y sus activadores, pero carece de los inhibidores.

Estas pruebas han sido sustituidas en la actualidad por métodos inmunológicos y cromogénicos que permiten cuantificar los componentes individuales del sistema fibrinolítico: plasminógeno, activador tisular del plasminógeno (tPA), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), alfa-2-antiplasmina y inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI).

Tromboelastografía

Permite la detección de cambios globales en la coagulación y la fibrinólisis mediante un instrumento que puede ser empleado en el quirófano. Las diferentes fases de la hemostasia

se registran en una curva, que permite el seguimiento de los cambios hemostáticos que se producen durante la cirugía. Se ha empleado en la monitorización de pacientes sometidos a trasplante hepático.

EVALUACIÓN INICIAL DE UN PACIENTE CON SANGRADO

El estudio inicial de un paciente con sangrado requiere la realización de una sencilla batería de pruebas analíticas, cuyo resultado debe interpretarse siempre en el contexto clínico del paciente (tabla II). Consiste en la realización de un recuento de plaquetas, TP, TTPA y fibrinógeno. Los resultados de estas pruebas establecerán un diagnóstico de presunción, que deberá ser confirmado con pruebas adicionales (por ejemplo, determinación del factor von Willebrand, agregación plaquetar, PFA-100™).

- *Recuento de plaquetas.* De interés en el cribado de las alteraciones de la hemostasia primaria y en pacientes con trombocitopenia, CID y hepatopatías.
- *TP.* Mide la vía extrínseca. Alargado en deficiencia de factores dependientes de vitamina-K, deficiencia aislada de factor VII y tratamiento con anticoagulantes orales.
- *TTPA.* Mide la vía intrínseca. Alargado en deficiencias de los factores VIII, IX y XI, enfermedad de von Willebrand y tratamientos con heparina.
- *TP y TTPA anormales.* Presentes en la CID y en las hepatopatías. En caso de que la mezcla 1:1 de plasma del sujeto con plasma normal no produzca normalización del TP y/o del TTPA, se deben investigar inhibidores contra

alguno de los factores de la coagulación. La deficiencia del factor VIII se asocia a hemofilia, enfermedad de von Willebrand o presencia de inhibidores adquiridos contra el factor VIII.

- **Fibrinógeno.** Disminuido en hipofibrinogemias/disfibrinogemias, hepatopatías y CID.

- **PDF y DD.** Aumentados en la CID, en la hiperfibrinólisis, en los tratamientos trombolíticos y en las hepatopatías crónicas.

En la figura 6 se muestra un algoritmo diagnóstico para el cribado de coagulopatías congénitas y adquiridas.

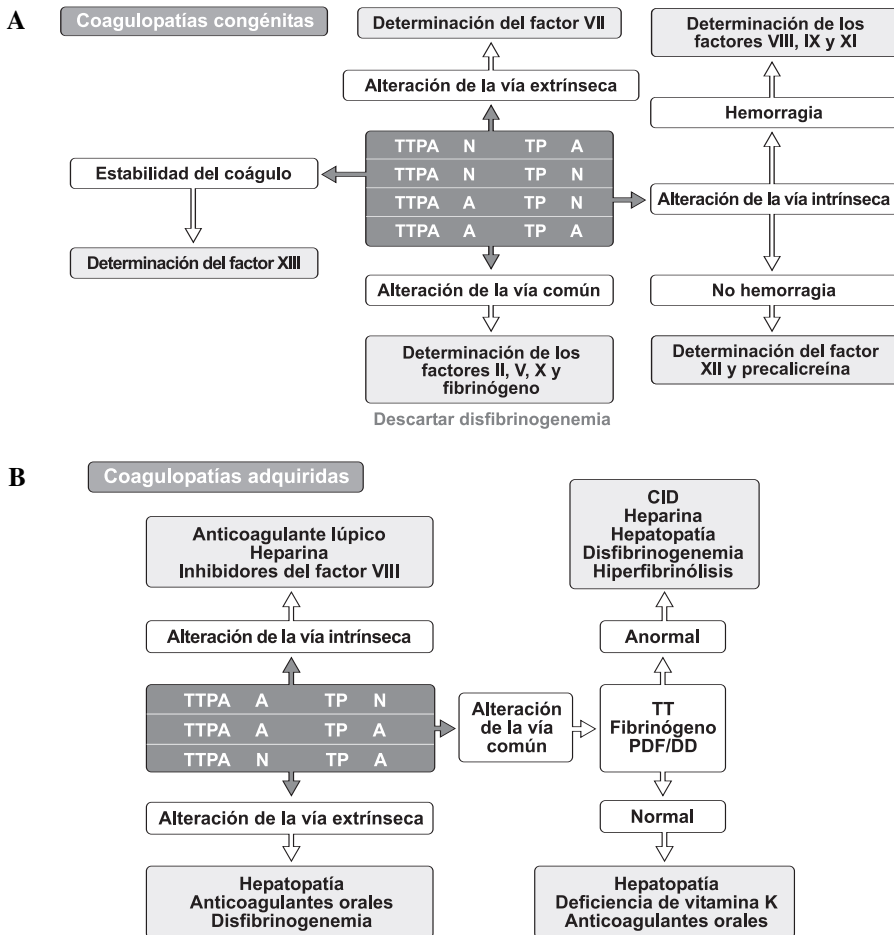


Fig. 6. Algoritmo diagnóstico de coagulopatías congénitas y adquiridas.
 CID: coagulación intravascular diseminada; DD: dímero D; N: normal; PDF: productos de degradación de fibrinógeno;
 TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

***Por la Dra. M.^a F. López,
Dra. A. Batlle**

Introducción. Púrpuras vasculares. Púrpuras plaquetarias. Enfermedad de von Willebrand. Trombocitopenia y trombocitopatías adquiridas. Trombocitopenia inmune primaria. Trombocitopenias complejas.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la hemostasia primaria se dividen en dos grandes grupos: las de la pared vascular o púrpuras vasculares y las púrpuras plaquetarias.

Se entiende como "púrpura" la extravasación de hematíes del torrente circulatorio y su acumulación en la piel y/o el tejido celular subcutáneo. La morfología de las lesiones puede ser en forma de petequias o equimosis, y se deben diferenciar de los eritemas que traducen un aumento del flujo capilar y de las telangiectasias o dilataciones capilares.

PÚRPURAS VASCULARES

La sangre circula libremente por los vasos sanguíneos, que están tapizados por células endoteliales de los sistemas macrovascular, microvascular y sinusoidal. La pérdida de continuidad en este sistema cerrado conduce a la hemorragia. La naturaleza, las causas, las con-

secuencias y las aproximaciones terapéuticas de cada proceso son distintos. En este apartado se profundiza únicamente en aquellos procesos hemorrágicos causados por debilitamientos no traumáticos de la pared vascular.

El diagnóstico del trastorno de la pared vascular generalmente se realiza ante el inicio de un cuadro hemorrágico leve, caracterizado por aparición espontánea o tras mínimos traumatismos de púrpura petequiral, hematomas y/o equimosis, habiéndose descartado previamente la existencia de trombocitopenia o trombocitopatía. No se dispone de una prueba diagnóstica específica, y en estas situaciones el tiempo de hemorragia es normal o ligeramente alargado. Dado que los trastornos responsables de estas alteraciones no son estrictamente hematológicos, nos referiremos a ellos muy brevemente.

Vasculopatías hereditarias

Pueden ser debidas a enfermedades del tejido conjuntivo o a malformaciones vasculares.

Síndrome de Ehlers-Danlos

Es un trastorno del tejido conjuntivo causado por anomalías en los genes que codifican diferentes subtipos de colágeno. En su mayoría tienen una herencia autosómica dominante. La tendencia hemorrágica parece ser debida a la adhesión defectuosa de las plaquetas al colágeno subendotelial, que es anómalo. El cuadro clínico se caracteriza por: hiperelasticidad cutánea, laxitud ligamentosa y articular, piel atrófica como "papel de fumar" y hemorragias dérmicas, preferentemente hematomas. En el subtipo 4, debido a un fallo en el colágeno de tipo III, está afectado el árbol arterial y los pacientes padecen hemorragias graves, que se asocian a una alta morbimortalidad, en parte debida a la ausencia de tratamiento, que suele limitarse a la ligadura del vaso.

Otros trastornos congénitos

El síndrome de Marfan, el pseudo-xantoma elástico y la osteogénesis imperfecta son otros desórdenes del colágeno de la pared vascular que pueden cursar con púrpura cutánea u otras manifestaciones hemorrágicas generalmente leves.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler

Es un trastorno de herencia autosómica dominante ocasionado por mutaciones de los genes de la endoglinina o de la ALK-1 (*activin receptor-like kinase type 1*) que codifican proteínas de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y

que ocasionan displasia vascular, con adelgazamiento de la pared capilar, ausencia de pericitos, y dilatación de capilares y vénulas formando telangiectasias.

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) tiene un carácter familiar, se inicia en la infancia y progresa lentamente a lo largo de la vida. Cursa con la aparición de neoformaciones telangiectásicas, hemangiomas cutáneos o mucosos y fístulas arteriovenosas (FAV). Las telangiectasias son lesiones puntiformes de color rojo violáceo de 1-5 mm de diámetro, que desaparecen con la vitropresión, lo que las diferencia de las púrpuras petequiales. La rotura de las dilataciones capilares da lugar a las manifestaciones clínicas de la THH, fundamentalmente epistaxis y hemorragias digestivas. La localización de las lesiones suele ser la mucosa oral, la piel de la cara y el tronco, los pulpejos de los dedos, la conjuntiva, las vías urinarias, el tubo digestivo y el tracto respiratorio. Son características las localizadas en los labios, la lengua y el sistema gastrointestinal, pero pueden aparecer en cualquier órgano o tejido. Las FAV se localizan en el hígado, los pulmones y el sistema nervioso central. Este cuadro se asocia en ocasiones a la enfermedad de von Willebrand (EvW).

La analítica es normal, salvo por la presencia de anemia ferropénica en caso de sangrados repetidos.

El tratamiento es sintomático, y puede utilizarse la electrocoagulación, la embolización o el abordaje quirúrgico en los casos de hemorragias graves o grandes lesiones pulmonares. A veces la administración de andrógenos puede aliviar la sintomatología hemorrágica. Si los pacientes desarrollan anemia ferropénica, se debe administrar hierro.

Vasculopatías adquiridas

Las púrpuras vasculares inmunopáticas, que aparecen sobre todo en niños y cuyo representante más genuino es la púrpura anafilactoide de Schönlein-Henoch, son secundarias a una reacción inmunoalérgica caracterizada por una inflamación aguda de pequeños vasos, que da lugar a episodios fulminantes de exantema purpúrico asociado a dolor cólico abdominal, artritis y nefritis.

Los factores desencadenantes más frecuentes con los que se ha relacionado esta reacción inflamatoria son las infecciones (por estreptococos del grupo A y micobacterias); los alimentos y los fármacos (antibióticos, anti-histamínicos, barbitúricos, etc.).

El estudio de la pared vascular demuestra la existencia de una vasculitis leucocitoclástica con infiltrado inflamatorio perivascular. En los casos que se acompañan de nefritis, es frecuente demostrar la existencia de una glomerulonefritis focal y segmentaria con depósitos de inmunoglobulina (Ig) A en la membrana basal y en el mesénquima glomerular, lo que apoya la hipótesis de que se trate de una enfermedad por inmunocomplejos.

La enfermedad suele tener un comienzo brusco, caracterizado por fiebre y malestar general, a los que siguen la clínica cutánea, artralgias, dolor de tipo cólico con diarrea mucosanguinolenta o melenas, y hematuria, que puede evolucionar a síndrome nefrótico o nefrítico. La púrpura consiste en lesiones lenticulares con relieve papuliforme sobre una base inflamatoria, que le da una personalidad diferente a otras púrpuras. Las lesiones purpúricas tienen una distribución peculiar, casi simétrica, en la cara de extensión de las extremidades y en las

nalgas; también puede afectar al abdomen, pero son poco frecuentes en la cara y el tórax. Las manifestaciones digestivas son usuales en los niños, y las renales pueden aparecer tardíamente y ocasionar proteinuria e insuficiencia renal. La evolución es a brotes, que pueden ser únicos o múltiples.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), pero la ausencia de trombocitopenia y el carácter inflamatorio de las lesiones purpúricas permiten diferenciarlas fácilmente.

El pronóstico es benigno, con resolución del cuadro antes de 6 meses, salvo los raros casos que evolucionan hacia la nefritis crónica o periarteritis nudosa. El tratamiento consiste en reposo, y no es necesaria la administración de ningún fármaco, si bien en cuadros graves está indicada la de corticoesteroides (0,25 mg/kg/día durante 1-2 semanas) y, si no hubiese respuesta, agentes inmunosupresores.

Otros trastornos adquiridos que pueden cursar con alteraciones vasculares que favorecen la aparición de hemorragias cutáneas son:

- *Púrpura escorbútica*: producida por deficiencia de vitamina C, necesaria para la conversión de prolina a hidroxiprolina y la estabilización de la estructura helicoidal del colágeno, y que se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular. Se corrige fácilmente con vitamina C. La lesión patognomónica consiste en una hemorragia perifolicular en torno a cabellos individuales deformados con forma de sacacorchos.
- *Púrpura senil de Bateman o púrpura atrófica o actínica*: de naturaleza benigna, aparece en el dorso de las manos y en las piernas de per-

sonas de edad avanzada o en sujetos con enfermedades del tejido conjuntivo, por atrofia del perivascular y exposición al sol.

- *Púrpura por exceso de ingesta de corticoesteroides*: debida probablemente a un defecto en la síntesis de colágeno y a una disminución en la fagocitosis de los hematíes. También se da en el síndrome de Cushing.
- *Púrpuras infecciosas de origen multifactorial*: suelen presentar distintos tipos de lesiones hemorrágicas, incluyendo máculas purpúricas, pápulas, bullas hemorrágicas e incluso púrpuras extensas con infartos cutáneos.
- *Púrpuras mecánicas*: como la púrpura facticia; son provocadas por autolesiones en zonas accesibles; la púrpura ortostática, que se observa en el tercio inferior de las piernas o en las conjuntivas de individuos con fragilidad capilar tras permanecer muchas horas de pie, o en relación con la tos. El tratamiento consiste en administrar vitamina C o P (citrina) o calcio, y el tratamiento psiquiátrico correspondiente en la púrpura facticia.
- *Púrpuras idiopáticas*: desconocemos su posible etiología; en ellas se engloban la púrpura simple, la idiopática pigmentada y la anular telangiectásica.
- *Púrpura por autoinmunización eritrocitaria o púrpura de Gardner-Diamond*: suele aparecer en mujeres neurolábiles, tras un episodio hemorrágico inicial localizado en la piel o en las mucosas, debido a algún traumatismo.
- *Púrpura autoinmune por hipersensibilidad al ácido desoxirribonucleico (ADN)*: el tratamiento es la cloroquina.

nucleico (ADN): el tratamiento es la cloroquina.

- *Púrpura secundaria a fármacos*: éstos actúan como haptenos, favoreciendo el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad. Ceden con la retirada del agente y la administración de esteroides.
- *Púrpuras asociadas a disproteinemias*: además de la angiopatía por infiltración vascular, se suman otros mecanismos como la trombocitopenia por infiltración medular, la trombocitopatía por estar las plaquetas recubiertas de Ig y las coagulopatías, al disminuir la actuación de los factores X, II y I en presencia de la paraproteína.

PÚRPURAS PLAQUETARIAS

Los trastornos hemorrágicos de la hemostasia primaria se clasifican en: defectos cuantitativos o trombocitopenias, en los que existe una disminución del número de plaquetas, y defectos cualitativos o trombocitopatías, en los que el trastorno afecta a la función de las plaquetas. La etiología de estas alteraciones puede ser hereditaria o adquirida. Los trastornos más frecuentes son las trombocitopenias.

Se habla de "trombocitopenia" cuando la cifra de plaquetas en sangre periférica es inferior a $100 \times 10^9/l$. La trombocitopenia puede deberse a un defecto en la producción (trombocitopenias centrales), a un trastorno de la distribución o aumento de la destrucción (trombocitopenias periféricas) o, más raramente, a un efecto dilucional. Mientras que las trombocitopenias centrales cursan generalmente con una disminución de los megacariocitos medulares, en el caso de las periféricas

siempre se encuentra un número normal o aumentado de los mismos en el estudio medular.

Conviene recordar, antes de estudiar los diferentes tipos de trombocitopenia, la posibilidad de encontrarnos con seudotrombocitopenias o falsas trombocitopenias en el caso de que el recuento de plaquetas se realice por aparatos electrónicos, los cuales no son capaces de discernir los agregados plaquetarios (como los que pueden aparecer si se extrae la sangre con ácido etilendiaminotetracético [EDTA]) (fig. 1); las plaquetas gigantes, como las existentes en la anemia megaloblástica y el satelitismo plaquetario, en el que las plaquetas se adhieren a los leucocitos, motivos todos ellos que justifican la comprobación de las trombocitopenias mediante el microscopio.

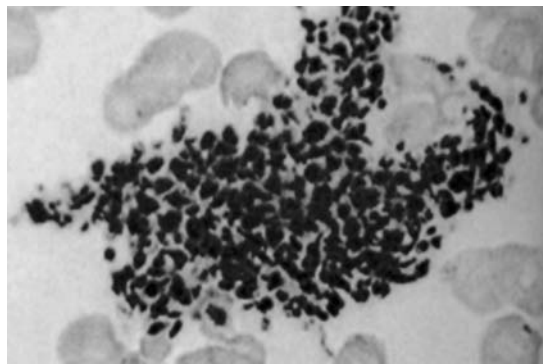


Fig. 1. Seudotrombocitopenia. Se observan plaquetas agregadas por el anticoagulante ácido etilendiaminotetracético (EDTA).

Trombocitopenias hereditarias

En este grupo se engloban un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios, difíciles de clasificar, en los que diferentes mutaciones genéticas condicionan una disminución de los megacariocitos, o una trombopoyesis ineficaz, o alteraciones estructurales de las plaquetas.

- *Trombocitopenia amegacariocítica congénita*: es una alteración que se hereda de forma autosómica recesiva, y se caracteriza por la presencia de una trombocitopenia grave al nacer, que evoluciona a una pancitopenia y, finalmente, a una aplasia medular grave. Los pacientes afectados tienen una alteración en el gen *c-Mpl* que codifica el receptor de la trombopoyetina y ello determina una falta de función de la misma con la consiguiente

disminución en el número de megacariocitos. El tratamiento recomendado es el trasplante de médula ósea (TMO) alogénico, previo análisis de la capacidad de formación de colonias megacariocíticas en los familiares. Es de suma importancia diferenciar este proceso de las diferentes trombocitopenias inmunes.

- *Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radioulnar*: es otro trastorno familiar, en el que se asocia un fallo de la médula ósea con alteraciones esqueléticas (véase capítulo 9). Si la trombocitopenia es sintomática, requiere TMO alogénico.
- *Trombocitopenia con ausencia de radio*: se observa una trombocitopenia grave con hipomegacariocitopoyesis y osteodisgenesia, principalmente con aplasia de radios bilateral, aunque pueden estar presentes otras alteraciones esqueléti-

cas (fig. 2). La diátesis hemorrágica puede ser grave al nacer, pero tiende a disminuir en la edad adulta.

- *Síndrome de Wiskot Aldrich*: es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, caracterizado por trombocitopenia moderada o grave con plaquetas pequeñas, y una predisposición a infecciones y eccemas debido a una deficiencia inmune. El número de megacariocitos es normal. La función plaquetaria muestra hipoagregación con difosfato de adenosina (ADP), colágeno y epinefrina, y las plaquetas tienen un número reducido de gránulos densos. Las infecciones bacterianas, los procesos malignos y las hemorragias son las principales causas de mortalidad. La profilaxis antibiótica, las Ig, la esplenectomía y el TMO incrementan las expectativas de vida y son las modalidades terapéuticas más utilizadas.
- *Síndromes de May-Hegglin, Fechner, Sebastian y Epstein*: constituyen un grupo de trastornos de herencia autosómica dominante, debidos a la alteración de un gen conocido como *MYH9* y localizado en el cromosoma 22q12-13. El cuadro clínico se caracteriza por: trombocitopenia con plaquetas gigantes y grandes cuerpos de Döhle u otras inclusiones en neu-

trófilos, eosinófilos y algunos monocitos, pérdida de audición, nefritis y cataratas. La gravedad de la diátesis hemorrágica es muy variable, y las transfusiones de plaquetas constituyen la mejor opción terapéutica.

- *Síndrome de Digeorge*: es otra macrotrombocitopenia heredada de forma autosómica dominante, consecuencia de una microdelección en el cromosoma 22q11.2. Entre las características fenotípicas se encuentran anomalías cardíacas, dificultad en el aprendizaje, insuficiencia velofaríngea, inmunodeficiencia, dismorfia facial e hipoplasia tímica.

Trombocitopatías hereditarias

En este grupo se engloban los defectos hereditarios que condicionan una alteración del funcionalismo plaquetar. Se clasifican en: 1) defectos de la membrana plaquetar; 2) defectos de los gránulos plaquetares, y 3) defectos de la liberación o secreción primarios.

Defectos de la membrana plaquetar

Las alteraciones de las glicoproteínas (GP) de la membrana plaquetar



➔ Fig. 2. Trombocitopenia con ausencia de radio.

condicionan defectos en la interacción entre las plaquetas y la pared del vaso, también conocidos como “trastornos de la adhesión” o, en la interacción plaqueta-plaqueta, “trastornos de la agregación”. En los trastornos de la adhesión están incluidos el síndrome de Bernard-Soulier y la EvW. En ésta se producen también alteraciones en la hemostasia secundaria, por lo que la trataremos de forma individualizada más adelante. En los defectos de la agregación, se encuadran la trombastenia de Glanzmann y la afibrinogemia congénita, tratada en otro capítulo.

- *Síndrome de Bernard-Soulier*: es una enfermedad rara, que se hereda con carácter autosómico recesivo, causada por alteraciones en algunos de los cuatro genes que codifican las cadenas de las GP Ib alfa y beta, y la GP IX, lo que determina la ausencia del complejo glicoproteico GP Ib/IX/V. Ello condiciona una reducción de la adhesión de las plaquetas al subendotelio de la pared del vaso, y una disminución de la sensibilidad de las plaquetas a la trombina. La enfermedad cursa con trombocitopenia y plaquetas

de gran tamaño, de las cuales son gigantes (>3,5 μm) entre el 30% y el 80% (fig. 3). El tiempo de hemorragia está prolongado y se observa una hipoagregación plaquetar en presencia de ristocetina que no se normaliza con la adición de plasma normal o factor de von Willebrand (FvW). La agregación inducida por ADP, epinefrina y colágeno es normal.

El cuadro clínico se caracteriza por hemorragias mucocutáneas graves, sobre todo en las formas homocigotas, en las que suele existir consanguinidad familiar. El tratamiento consiste en medidas locales y en el uso juicioso de los concentrados de plaquetas, ya que pueden aparecer isoanticuerpos con especificidad por la GP Ib. Los antifibrinolíticos, los corticoides, la 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP), la desmopresina y el factor VII activado recombinante (rFVII_a) son otras posibles alternativas terapéuticas.

- *Trombastenia de Glanzmann*: es un trastorno que se hereda con carácter autosómico recesivo,

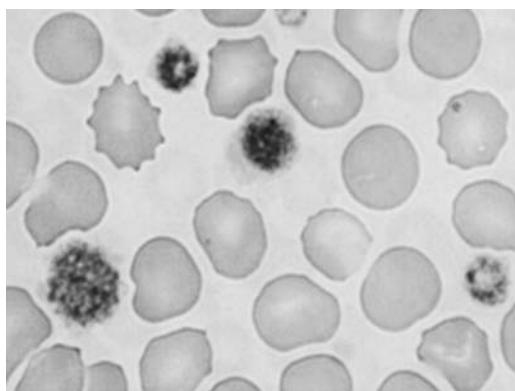


Fig. 3. Síndrome de Bernard-Soulier. Se aprecian plaquetas gigantes.

causado por la ausencia del complejo GP IIb/IIIa, lo que impide la agregación plaquetar y la formación del tapón hemostático. La alteración se debe a mutaciones en los genes que codifican las dos subunidades de la GP IIb/IIIa y que se localizan próximos entre sí en el cromosoma 17.

Los pacientes presentan un alargamiento del tiempo de hemorragia con plaquetas normales en número y tamaño, y una ausencia de agregación plaquetaria tras su estimulación con ADP, trombina, colágeno, epinefrina o calcio. Esto es debido a la imposibilidad de unión de las proteínas responsables de la interacción entre las plaquetas, el fibrinógeno, la fibronectina, la trombospondina y el FvW, con su receptor específico en la superficie plaquetar, la GP IIb/IIIa. La actividad procoagulante plaquetar es normal.

Clínicamente, se caracteriza por la existencia de hemorragias mucosas (la epistaxis es muy frecuente), y graves episodios hemorrágicos postoperatorios. No es raro que estos pacientes desarrollen ferropenia, que obliga a iniciar tratamiento sustitutivo con hierro.

Recientemente se han caracterizado diferentes variantes moleculares de la trombostenia de Glanzmann que clínicamente no muestran diferencias entre ellas. Hasta hace pocos años el tratamiento estaba restringido a las transfusiones de plaquetas, los antifibrinolíticos y la DDAVP. Actualmente se ha demostrado la eficacia del rFVII_a para controlar los episodios hemorrágicos en estos pacientes.

Defectos de los gránulos plaquetarios

- *Deficiencia de almacenamiento de gránulos densos delta:* se debe a una ausencia del contenido de ADP y serotonina en los gránulos densos. La alteración se hereda de forma autosómica dominante, y los pacientes afectados tienen una diátesis hemorrágica moderada que se asocia a un alargamiento del tiempo de hemorragia. En los estudios de agregación se observa una hipoagregación en respuesta a epinefrina y colágeno, así como ausencia de la segunda onda de agregación inducida por ADP con una respuesta normal al utilizar ácido araquidónico. Puede asociarse a otras enfermedades, como el síndrome de Hermansky-Pudlak, el albinismo oculocutáneo, el síndrome de Chédiak-Higashi o el de Wiskott-Aldrich.
- *Síndrome de la plaqueta gris:* se hereda de forma autosómica dominante o recesiva, y se caracteriza por una incapacidad de las plaquetas para almacenar proteínas en los gránulos alfa, tales como factor 4 plaquetario (F4P), betatromboglobulina, FvW, trombospondina, fibronectina, factor V, cininógenos de alto peso molecular (HMWK) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP). La trombocitopenia es moderada, y la ausencia de contenido en los gránulos alfa le confiere una apariencia típicamente gris en los frotis de sangre periférica. El tiempo de hemorragia suele ser prolongado, y la respuesta a los diferentes inductores,

variable, siendo generalmente normal la agregación en respuesta a ADP y epinefrina, y defectuosa al utilizar colágeno y trombina. Una característica de estos pacientes es la aparición precoz de mielofibrosis, que se atribuye a la incapacidad de los megacariocitos para almacenar el FCDP. Los antifibrinolíticos y la DDAVP pueden ser de ayuda en los episodios hemorrágicos.

- *Trastorno plaquetario Quebec*: es una alteración autosómica dominante, en la que se produce una proteólisis anormal de varias de las proteínas contenidas en los gránulos alfa, debido a un incremento del activador del plasminógeno tipo urocinasa plaquetar. Es característica de esta alteración la ausencia de agregación plaquetar inducida únicamente por la epinefrina. Los pacientes tienen trombocitopenia y la sintomatología hemorrágica aparece transcurridas de 12 a 24 h de la lesión. No se observa respuesta a la transfusión de concentrados de plaquetas pero sí a los agentes fibrinolíticos.

Defectos de la liberación o secreción

Los trastornos de la liberación del contenido de los gránulos se deben a: 1) defectos en la interacción de los agonistas (tromboxano A₂ [TxA₂], colágeno, ADP y epinefrina) con su receptor; 2) defectos en el metabolismo del fosfatidilinositol, incluidos los producidos en la movilización del calcio, y 3) alteraciones en la síntesis del TxA₂ y en la vía del metabolismo del ácido araquidónico. Las más frecuentes son:

- *Defecto de la fosfolipasa A₂*: los agentes como el ADP, la epinefrina y el colágeno activan el sistema de las fosfolipasas, que separa el ácido araquidónico de los fosfolípidos. En caso de deficiencia de esta enzima, la agregación secundaria a ADP, colágeno y epinefrina está alterada, pero es normal para el ácido araquidónico o el tromboxano exógenos.
- *Defectos de la ciclooxigenasa*: dan lugar a un cuadro similar al provocado por la ingesta de ácido acetilsalicílico (AAS). El AAS acetila el sistema de la ciclooxigenasa plaquetaria y provoca una disminución del TxA₂, lo que disminuye la agregación y la liberación plaquetaria. Estas plaquetas no agregan al ser estimuladas con ácido araquidónico, pero sí lo hacen al ser estimuladas con tromboxano generado por plaquetas normales. Tras la activación no se genera TxA₂ ni prostaglandina I₂, y los pacientes presentan sintomatología hemorrágica y tiempo de hemorragia alargado.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Es la causa más frecuente de hemorragia hereditaria, siendo expresión de un trastorno cuantitativo y/o cualitativo de la proteína transportadora del factor VIII, conocida como "factor von Willebrand". El FvW tiene una doble función: por una parte, interviene en la adhesión plaquetaria al subendotelio y, por otra, es el encargado de mantener los niveles de factor VIII circulante, al actuar como su molécula transportadora.

El estudio de la composición multimérica del FvW se usa para clasificar la EvW, y hasta la fecha se han descrito tres tipos con subvariedades diferentes. Como puede verse en la tabla I, el tipo 1 corresponde a una reducción parcial de los niveles circulantes de FvW que es estructuralmente normal; el tipo 2 engloba las formas conocidas como «variantes» de la enfermedad, pudiendo existir valores circulantes de FvW normales o reducidos; el tipo 3 es la forma grave de la enfermedad, con ausencia de FvW plasmático. El gen del FvW se localiza en el cromosoma 12. La anomalía frecuentemente responsable del tipo 3 de la EvW son las deleciones de su secuencia génica. La detección de esta lesión pronostica la aparición de inhibidores contra el FvW en pacientes politransfundidos. Las formas variantes suelen corresponder a mutaciones puntuales en la secuencia del gen.

Al igual que en otros defectos de la hemostasia primaria y a diferencia de la hemofilia, las manifestaciones

hemorrágicas más importantes se producen en las mucosas (epistaxis, gingivorragias y metrorragias). Las hemorragias musculares y articulares sólo aparecen en el tipo 3, en el que, además, existen niveles muy bajos de factor VIII y corresponde a la forma clínica más grave. En el tipo 2, pese a la posible existencia de niveles elevados de FvW, al existir una anomalía cualitativa de la molécula, también pueden observarse complicaciones hemorrágicas graves.

La EvW debe sospecharse en pacientes con historia de diátesis hemorrágica localizada preferentemente en las mucosas, y que tengan historia familiar positiva en parientes de ambos géneros. Entre los métodos de estudio de la EvW se encuentran los siguientes (tabla II):

- El tiempo de hemorragia suele estar alargado en los pacientes con EvW, aunque en ocasiones puede ser normal.
- El tiempo de protrombina (TP) será normal

Tabla I. Clasificación revisada de la enfermedad de von Willebrand

Tipos/ subtipos	Definición	Frecuencia
Tipo 1	Deficiencia parcial cuantitativa del FvW	70-80%
Tipo 2	Deficiencia cualitativa del FvW	= 20%
• 2A	↓ de la adhesión plaquetar dependiente del FvW, con ausencia de los multímeros de mayor tamaño	10-15%
• 2B	↑ de la afinidad del FvW por la glicoproteína Ib plaquetar	<5%
• 2M	↓ de la adhesión plaquetar dependiente del FvW, sin deficiencia de los multímeros de mayor tamaño	Rara (¿?)
• 2N	↓ de la afinidad del FvW por el factor VIII	Rara
Tipo 3	Deficiencia completa del FvW	1-5/10 ⁶ habitantes

FvW: factor de von Willebrand.

Tabla II. Diagnóstico fenotípico de la enfermedad de von Willebrand¹

Tipo	1 ^{2,3}	2A	2B ⁴	2M	2N	3
Herencia	AD ⁵	AD	AD	AD	AR ⁶	AR
TH ⁷	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	N	↑↑↑
PFA-100 ⁸	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	N	↑↑↑
VIII:C ⁹	↓ o N	↓ o N	↓ o N	↓	↓↓	↓↓↓
FvW:Ag ^{10,11}	↓	↓ o N	↓ o N	↓	↓ o N	↓↓↓
FvW:RCo ¹²	↓	↓↓	↓ o N	↓↓	↓ o N	↓↓↓
FvW:CB ¹³	↓	↓↓	↓ o N	↓	N	↓↓↓
FvW:FVIII ¹⁴	N	N	N	N	Alterado	N
RIPA ¹⁵	↓	↓↓	↑	↓	N	↓↓
Multimérico	N	↓ MAPM ¹⁶	↓ MAPM	N	N	Ausencia

¹Para la exclusión de EvW se necesita una observación repetida de valores normales. ²Para el diagnóstico de EvW de tipo 1 confirmada se requiere la presencia de: historia familiar + historia personal significativa de hemorragia + pruebas de laboratorio compatibles. ³Se considera EvW de tipo 1 posible si tiene pruebas de laboratorio compatibles + historia personal significativa o historia familiar de EvW de tipo 1. ⁴En la EvW 2B se observa frecuentemente trombocitopenia leve o moderada con ↑ de VPM y agregados plaquetares. ⁵AD: autosómica dominante. ⁶AR: autosómica recesiva. ⁷TH: tiempo de hemorragia. ⁸PFA100: prueba de funcionalismo plaquetar utilizando cartuchos de colágeno/ADP y colágeno/epinefrina. ⁹VIII: C: actividad procoagulante del FVIII. ¹⁰FvW:Ag: FvW antigénico. ¹¹El nivel de FvW:Ag en sujetos del grupo 0 es un 25% inferior al de otros grupos sanguíneos. ¹²FvW:RCo: actividad del FvW como cofactor de la ristocetina. ¹³FvW:CB: capacidad de unión de FvW al colágeno. ¹⁴FvW:FVIII: capacidad de unión del FvW al FVIII. ¹⁵Estructura multimérica del FvW: constituida por elementos de peso molecular bajo intermedio y alto. ¹⁶MAPM: multímeros del FvW de alto peso molecular.

EvW: enfermedad de von Willebrand; FvW: factor de von Willebrand.

- El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) puede ser normal o alargado, dependiendo del nivel circulante de factor VIII.
- La agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno y epinefrina es normal.
- La aglutinación plaquetar con ristocetina está alterada. La ristocetina es un antibiótico que, al añadirse al plasma rico en plaquetas, produce una aglutinación de las plaquetas mediada por los multímeros de tamaño intermedio. A partir de esta prueba, se ha desarrollado un método semicuantitativo, como es el del análisis del cofactor de la ristocetina (FvW:RCo), en el que se compara la agregación de la ristocetina de plaquetas normales lavadas en presencia de diluciones progresivas del plasma del paciente y se compara con un plasma de referencia.
- Para una valoración completa de estos pacientes, además se requiere analizar:
 - La actividad coagulante del factor VIII.
 - El antígeno del FvW (FvW:Ag). En los tipos 1 y 3 está reducido o es indetectable.
 - La actividad del FvW:RCo, ausente en los tipos 2 y 3 y reducido en el 1.
 - El estudio de la estructura multimérica del FvW en geles de baja y alta resolución, junto con el

nivel del FvW:Rco, determina la clasificación de la anomalía.

Es aconsejable intentar clasificar a cada paciente dentro de los diferentes subtipos de EvW, ya que, además de facilitar el consejo genético, posibilita la correcta elección terapéutica (tablas I y II, fig. 4).

El tipo 1 se hereda con carácter autosómico dominante y se caracteriza por una disminución cuantitativa del FvW, con una estructura multimérica normal. El trastorno es debido a la incapacidad de las células endoteliales para liberar los oligómeros del FvW.

El tipo 2 se hereda también de manera autosómica dominante y, menos frecuentemente, recesiva, y se caracteriza por ser una deficiencia cualitativa. Tanto el subtipo 2A como el 2M presentan una disminución de la adhesividad plaquetar, pero el 2A con ausencia selectiva de los multímeros de alto peso molecular (MAPM), mientras que el 2M los conserva. El subtipo 2B se caracteriza por un aumento de afinidad del FvW por su receptor plaquetar dependiente, la Gp Ib. Finalmente, el subtipo 2N se debe a una disminución de la afinidad del FvW por el factor VIII.

El tipo 3, con herencia autosómica recesiva, es la forma más grave y menos frecuente de EvW. En el plasma no se detecta FvW:Ag, la actividad coagulante del factor VIII está muy disminuida (1-10%) y la actividad de FvW:RCo está totalmente ausente. Estos pacientes experimentan hemorragias graves, incluso hemartrosis de forma similar a los pacientes con hemofilia. Los padres son heterocigotos para la enfermedad, no suelen presentar manifestaciones hemorrágicas y sus pruebas de laboratorio son casi normales.

Existe un trastorno plaquetario hereditario, denominado "seudoenfermedad de von Willebrand" o también "enfermedad de von Willebrand plaquetar", que se asemeja a la EvW de tipo 2B, distinguiéndose de esta variante porque en la pseudo-EvW la hiperafinidad es del receptor plaquetar dependiente de la GP Ib por el FvW. La consecuencia de este defecto es también la pérdida de MAPM. La administración de DDAVP puede causar trombocitopenia tanto en la EvW de tipo 2B como en la pseudo-EvW. En el primer caso, debido a que los multímeros anómalos liberados se unen a las plaquetas y, en el segundo, a que

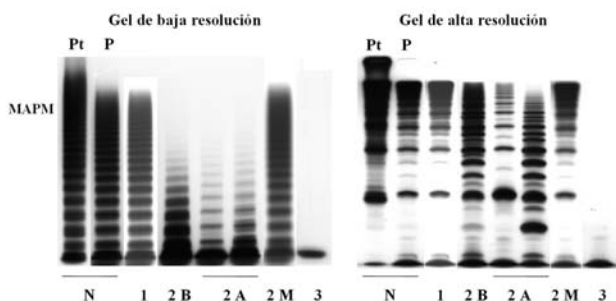


Fig. 4. Clasificación revisada de la enfermedad de von Willebrand. Análisis multimérico del factor de von Willebrand (FvW). Puede observarse cómo en el sujeto normal el FvW plaquetario (Pt) contiene multímeros de alto peso molecular (MAPM) de mayor tamaño que los presentes en el plasma (P). En el tipo 2B, los MAPM pueden encontrarse tanto ausentes como presentes. (Tomado de Batlle *et al.* Classification of VWD. En: von Willebrand's disease: basic and clinical aspects. Con autorización de Wiley-Blackwell).

las plaquetas anómalas fijan los múltiples normales liberados.

Se han descrito otras variantes, como la llamada "enfermedad de von Willebrand adquirida" o "síndrome de von Willebrand", debida a la presencia de anticuerpos anti-FvW o a su absorción a la superficie de los linfocitos en los síndromes linfoproliferativos, o a la degradación proteolítica del FvW en síndromes mieloproliferativos crónicos.

Tratamiento de la enfermedad de von Willebrand

El tratamiento consiste en aumentar los niveles funcionales o en reponer la proteína deficitaria. La elección del tratamiento depende del tipo de EvW:

- Los antifibrinolíticos en altas dosis (ácido tranexámico 20 mg/kg/8 h por vía oral, intravenosa o de uso tópico) son un recurso útil en los episodios hemorrágicos, especialmente en las hemorragias mucosas y orales. No deben utilizarse en pacientes con hematuria.
- El DDAVP es un derivado de la vasopresina que libera FvW de los depósitos endoteliales y produce un aumento tanto del FvW como del factor VIII que dura varias horas. El tratamiento se inicia con DDAVP en dosis de 0,3 µg/kg por vía intravenosa repitiendo a las 12 h. También puede emplearse por vía intranasal (300 mg en adultos y 150 mg en niños). Tras las primeras dosis no se debe volver a administrar hasta pasadas 24 o 48 h, porque su perfusión produce un agotamiento de los depósitos. Es útil, sobre todo, en el tipo 1. En las deficiencias de los tipos 2 y 3 tiene escaso o ningún efecto, e incluso está contraindicado en el tipo 2B y

en la pseudo-EvW, al inducir trombocitopenia por desencadenar agregación plaquetaria. Al igual que en la hemofilia, el uso de altas dosis de antifibrinolíticos es un recurso útil como medida de tratamiento de hemorragias bucales.

- Tratamiento sustitutivo empleando concentrados purificados de factor VIII/FvW inactivados viralmente; el crioprecipitado en la actualidad se encuentra en desuso. Las dosis dependerán del concentrado utilizado y de los niveles plasmáticos deseados en función de la circunstancia clínica (>20% en hemorragia leve, >80% en la grave o en cirugía mayor). En algunas hemorragias graves en el tipo 3 puede ser de ayuda la administración de concentrados plaquetares. En el tipo 3 con presencia de aloanticuerpos, la administración de concentrado de FvW puede desencadenar reacciones anafilácticas graves. En estos casos puede ser de utilidad la administración del rFVII_a. Ante pacientes con deficiencia de tipo 1 que requieran cirugía menor puede ser suficiente la administración de DDAVP y un antifibrinolítico para poder llevarla a cabo. Las intervenciones de cirugía mayor requieren, por el contrario, tratamiento sustitutivo preoperatorio y postoperatorio.

TROMBOCITOPENIAS Y TROMBOCITOPATÍAS ADQUIRIDAS

Defectos de producción.

Trombocitopenias centrales

En estos casos, existe un fallo en la producción de plaquetas por parte de la médula ósea ("central"), aunque la vida

media de las plaquetas en la sangre periférica suele ser normal (7-9 días). La insuficiencia medular puede estar ocasionada por trastornos que afectan globalmente a la hematopoyesis o específicamente a la trombopoyesis (tabla III). Entre los primeros hay que considerar a su vez las enfermedades en las que existe una ausencia o disminución en el número de células madre hematopoyéticas (por ejemplo, la aplasia medular) y aquéllas en las que el trastorno patogénico es la hematopoyesis ineficaz (por ejemplo, los síndromes mielodisplásicos). En los trastornos hipoproliferativos, la masa total de megacariocitos está disminuida; su etiopatogenia, clínica y tratamiento han sido discutidos extensamente en otros capítulos (véase

capítulo 9). En los trastornos displásicos, la masa de megacariocitos es normal, pero existe una producción anómala de las plaquetas (trombopoyesis ineficaz). En este grupo podemos incluir las trombocitopenias asociadas a la anemia megaloblástica, los síndromes mielodisplásicos, etc. El tratamiento de este tipo de trombocitopenia es el de la enfermedad de base.

La disminución aislada de megacariocitos ocurre en la púrpura trombocitopénica amegacariocítica adquirida. También puede ser debida a infecciones o al consumo de alcohol o de ciertos fármacos, tales como estrógenos, diuréticos tiazídicos, etc. (tabla III).

En el recién nacido se puede producir una hipoplasia de megacariocitos

Tabla III. Causas de trombocitopenia

Defectos de producción	Distribución anómala	Incremento de la destrucción
Global. Hipoplasia Aplasia medular Infiltración tumoral Citostáticos, radiaciones	Esplenomegalia	No inmune PTT/SHU HELLP CID Sepsis
Global. Displasia Hematopoyesis ineficaz Déficit de ácido fólico-B12 Síndromes mielodisplásicos		Inmune PTI Secundaria Fármacos Síndrome minfoproliferativos Enfermedad autoinmunes
Afectación aislada de megacariocitos PTA adquirida Trombocitopenia refractaria Infecciones, enolismo		PT maternofoetal PT transfusional

CID: coagulación intravenosa diseminada; HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia; PT: púrpura trombocitopénica; PTA: púrpura trombocitopénica adquirida; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico.

tos secundaria a infección por rubéola durante el periodo intrauterino o por consumo materno de diuréticos tiacídicos.

Defectos de distribución

Es conocido que el bazo actúa como reservorio de plaquetas; por tanto, el aumento en el tamaño de este órgano, o esplenomegalia, puede acompañarse de un incremento en el número de plaquetas almacenadas y de una disminución de las circulantes. Si el funcionamiento de la médula ósea es normal, esta reducción del número de plaquetas circulantes no suele asociarse a trastornos hemorrágicos y, en algunos procesos como los síndromes mieloproliferativos, una esplenomegalia puede incluso acompañarse de trombocitosis. Entre las enfermedades que pueden cursar con esplenomegalia y trombopenia podemos citar la esplenomegalia congestiva, el linfoma, la enfermedad de Gaucher, etc.

Incremento en la destrucción

Habitualmente, las plaquetas son destruidas en los órganos periféricos a un ritmo que permite que la médula ósea las reponga sin que se altere el mecanismo homeostático. Sin embargo, en determinadas circunstancias la destrucción periférica es tan acelerada y la vida media plaquetaria es tan corta que, pese a una función medular normal, se produce una disminución en los recuentos plaquetares.

Las causas más frecuentes son:

- Secuestro y destrucción de plaquetas recubiertas por anticuerpos antiplaquetas, por parte del

sistema monocito-macrófago (trombocitopenias inmunes).

- Consumo de plaquetas en la coagulación intravascular diseminada (CID), púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU).
- Rotura plaquetaria por superficies endoteliales dañadas (vasculitis) o por secuestro y destrucción (síndrome de Kasabach-Merritt o hemangioma cavernoso).
- Cardiopatía congénita o adquirida, catéteres, prótesis o derivación cardiopulmonar.

La destrucción de plaquetas se asocia a:

- Aumento del número de megacariocitos medulares que tratan de compensar esta destrucción acelerada.
- Tamaño normal del bazo.
- Disminución de la vida media plaquetaria.
- Presencia de plaquetas gigantes en el frotis de sangre periférica.

En este apartado nos referiremos exclusivamente a la destrucción plaquetaria de origen inmune (tabla III).

Trombocitopenias aloinmunes

Las plaquetas tienen varios sistemas antigénicos capaces de estimular la producción de anticuerpos, como los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA y algunos del sistema ABO; junto a estos antígenos, compartidos con otras células del organismo, las plaquetas presentan antígenos específicos denominados "PLA", que se encuentran localizados en determinados epítopes de la GP IIIa. En la superficie plaquetaria

también podemos encontrar receptores Fc capaces de unir la membrana plaquetaria con complejos inmunes circulantes.

Como resultado de la unión de los anticuerpos a la superficie de las plaquetas, éstas son retiradas más rápidamente de la circulación por células del sistema monocito-macrófago. Algunos anticuerpos, como los anti-HLA o los complejos anticuerpo-fármacos, son capaces de fijar complemento y producir directamente la destrucción plaquetaria.

Trombocitopenia neonatal

La mayoría de los casos de trombocitopenia en recién nacidos no son de origen inmune, sino que aparece en niños muy enfermos, a menudo prematuros, que presentan sepsis o CID.

En algunos casos, las plaquetas de la madre carecen del antígeno plaquetario PLA-1, lo que da lugar a un síndrome similar a la eritroblastosis fetal, en el que el paso de plaquetas PLA-1+ del niño a la madre produce la aparición de anticuerpos antiplaquetarios en la madre (púrpura neonatal isoimmune). Las plaquetas recuperan los niveles normales a los 13-28 días, que es el tiempo en que los anticuerpos anti-PLA-1 procedentes de la madre empiezan a desaparecer. En estos casos, la madre es el donante ideal, pues sus plaquetas carecen del antígeno PLA-1.

Otra posible causa de trombocitopenia neonatal es la debida al paso de anticuerpos antiplaquetarios presentes en madres con trombocitopenias inmunes al feto por vía transplacentaria durante el embarazo. El tratamiento del recién nacido con trombocitopenia grave o hemorragias incluye los esteroides, la transfusión de plaquetas

y la exanguinotransfusión. Se ha preconizado el tratamiento preventivo de la madre con corticoesteroides o Ig en dosis altas en las últimas 2 semanas del embarazo. En estas situaciones se ha de valorar la realización de una cesárea en lugar del parto por vía vaginal para evitar hemorragias intracraneales en el recién nacido.

Púrpura postransfusional

Dado que el 1-2% de la población carece del antígeno PLA-1 en la superficie de sus plaquetas, estas personas pueden ser sensibilizadas al transfundirse sangre PLA-1+. Esta sensibilización es similar a la que ocurre con antígenos eritrocitarios poco comunes (por ejemplo, Kell, Duffy, etc.). Las manifestaciones clínicas son mínimas, y el único problema es la rápida destrucción de las plaquetas transfundidas.

En ocasiones, estos pacientes, sobre todo las mujeres multíparas, desarrollan trombocitopenias profundas a los 7-10 días de la transfusión. El mecanismo de esta trombocitopenia no es conocido, y se especula con que el antígeno PLA-1 transfundido se fija a la superficie de las plaquetas negativas y éstas son destruidas por el sistema monocito-macrófago. La situación se normaliza a los 10-14 días, una vez aclarado el antígeno circulante.

Trombocitopenia inducida por fármacos

Numerosos fármacos pueden causar trombocitopenia por tres mecanismos: 1) debido a una supresión de la hematopoyesis por toxicidad medular, siendo el ejemplo más claro la quimioterapia; 2) debido a una reacción idiosincrásica del agente que da lugar a

una aplasia medular; 3) menos frecuentemente, debido a una supresión selectiva de la producción plaquetar como se observa con el anagrelide, y 4) por mecanismo inmune. En este apartado vamos a profundizar únicamente en las trombocitopenias inducidas por fármacos que incrementan la destrucción plaquetaria por un mecanismo inmune.

En las trombocitopenias inducidas por fármacos, éstos suelen actuar como haptenos que se unen a la superficie plaquetaria estimulando la producción de anticuerpos que se fijan a la superficie de las plaquetas, tras lo cual la plaqueta es lisada o retirada de la circulación por el sistema monocito-macrófago. Se ha descrito también la posibilidad de que el agente se una al anticuerpo en la circulación y el complejo anticuerpo-fármaco se deposite sobre la superficie plaquetaria, lo que conduciría a su destrucción por un mecanismo similar al anteriormente descrito. Son múltiples los agentes que se han implicado en la aparición de trombocitopenia inmune, siendo la más conocida la quinidina.

Los pacientes afectados de este tipo de trombocitopenia muestran, durante la administración de algunos fármacos, un rápido descenso en el número de plaquetas, que aumenta de nuevo a los 7-10 días después de finalizar dicha administración. Este periodo varía según el tiempo de metabolización de los fármacos, siendo más largo en agentes que se metabolizan lentamente, como las difenilhidantoínas. El proceso es autolimitado y no suele durar más de 3 meses.

El diagnóstico se suele realizar ante un paciente que presenta una trombocitopenia de comienzo brusco tras comenzar a tomar un fármaco y que desaparece tras su retirada.

Trombocitopenia inducida por heparina

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) merece una mención especial, dada la trascendencia clínica del síndrome que desencadena. La TIH es un trastorno protrombótico adquirido y transitorio, causado por anticuerpos IgG, que reconocen complejos multimoleculares del F4P unidos a heparina e inducen activación plaquetar y generación de trombina. Se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, complicaciones trombóticas venosas y/o arteriales, y de autoanticuerpos IgG anti-F4P/heparina. Su evolución sin tratamiento puede ser catastrófica, con una mortalidad del 20% y una incidencia de amputaciones del 2-3%.

La incidencia de la TIH depende del tipo de heparina administrada, de la duración y de la dosis de la heparina. Hasta el 3-5% de los pacientes sometidos a anticoagulación con heparina pueden presentar esta complicación. El tratamiento consiste en la retirada inmediata del anticoagulante y en la instauración de un agente antitrombótico alternativo, como la hirudina o el pentasacárido fonderinaux.

Trombocitopenia inducida por el virus de la inmunodeficiencia humana/sida

Una de las complicaciones más frecuentes del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida es la trombocitopenia. En estos pacientes existe una producción defectuosa y, además, una destrucción de naturaleza autoinmune por el depósito de complejos inmunes en las plaquetas.

Trombocitopenia asociada a síndromes linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes

La leucemia linfática crónica y otros síndromes linfoproliferativos se asocian al desarrollo de anticuerpos antiplaquetarios. También se pueden detectar autoanticuerpos dirigidos contra las plaquetas en pacientes con enfermedades de naturaleza autoinmune (sobre todo lupus eritematoso sistémico [LES]) o en sujetos con determinados procesos infecciosos como la mononucleosis infecciosa o la histoplasmosis. En algunos pacientes con procesos autoinmunes o de forma espontánea, pueden aparecer anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos, que inducen trombocitopenia y la presencia de un anticoagulante circulante conocido como "anticoagulante lúpico". En ocasiones, además del descenso del número de plaquetas, se producen trombosis arteriales o venosas y/o abortos de repetición.

TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA)

El término "púrpura trombocitopénica idiopática" recientemente ha sido sustituido por el de "trombocitopenia inmune primaria", con el fin de evitar el término "idiopático" para enfatizar el mecanismo "inmune" de la enfermedad y el de "primaria" para indicar la ausencia de una causa subyacente que justifique la trombocitopenia. Se considera también inapropiado el término "púrpura", porque en muchos de los casos los síntomas hemorrágicos están ausentes o son mínimos. Se propone el

término "trombocitopenia inmune secundaria" para todas aquellas formas de trombocitopenias inmunes asociadas a fármacos u otros procesos autoinmunes (como, por ejemplo, el LES o la infección por el VIH). La diferenciación entre primaria y secundaria es clínicamente relevante porque implica tratamientos diferentes.

La PTI es un defecto adquirido que afecta a adultos y niños, en los que se produce una trombocitopenia inmune aislada con incremento de la destrucción plaquetaria, no asociada a otras condiciones o causas de trombocitopenia.

Esta entidad se caracteriza por:

- Existencia de una trombocitopenia periférica, con normalidad del resto de las series.
- Presencia de una médula rica en megacariocitos (fig. 5).
- Presencia de autoanticuerpos antiplaquetas.
- Ausencia de enfermedad subyacente (diagnóstico de exclusión).

Se han desarrollado diferentes metodologías para la detección de Ig, ligadas a la membrana plaquetaria o circulantes, en suero con reactividad contra antígenos de la membrana plaquetaria. Aunque en el 90% de los casos se detectan autoanticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos que se encuentran en los complejos GP₅ Ib/IX y IIb/IIIa plaquetares, su determinación con fines diagnósticos no se recomienda debido a la baja especificidad de los métodos empleados. Clásicamente se han diferenciado dos formas de PTI, la aguda, que suele darse en niños, y la crónica, más frecuente en los adultos. Actualmente, se consideran como formas agudas las que se resuelven en menos de 3 meses,

formas persistentes si se mantienen entre 3 y 12 meses, y PTI crónicas las que se mantienen más de 12 meses (tabla IV).

Trombocitopenia inmune primaria de reciente diagnóstico

En ausencia de parámetros predictivos de la evolución de la enfermedad, clínicos o de laboratorio, todos los pacientes en el momento del diagnóstico deben incluirse en este grupo. En niños menores de 10 años, el trastorno es autolimitado en la gran mayoría de los casos, y se resuelve espontáneamente. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de una púrpura petequiral y de una trombocitopenia grave después de una infección viral. Sin embargo, la mortalidad es baja y a las 2-6 semanas los niños se recuperan totalmente, coincidiendo con el aclaramiento de los complejos inmunes. Las vacunas con agentes vivos como las del sarampión, varicela, parotiditis, etc. también pueden ser factores desencadenantes de este tipo de trombocitopenia.

Dada la posibilidad de remisión espontánea y los efectos secundarios del tratamiento, los niños asintomáticos con cifras de plaquetas superiores a $30 \times 10^9/l$ precisan sólo vigilancia periódica. Si existe trombocitopenia grave y diátesis hemorrágica, el tratamiento de elección son las Ig intravenosas y los esteroides.

Trombocitopenia inmune primaria en el adulto

En el adulto la PTI de reciente diagnóstico o aguda, suele presentarse en mujeres jóvenes o de edad media, con un cuadro clínico caracterizado por una púrpura petequiral (fig. 6), hematomas y

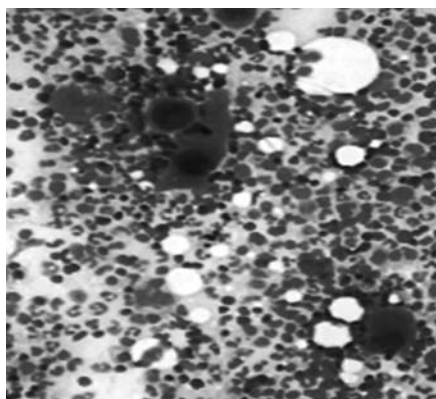


Fig. 5. Se observan abundantes megacariocitos en el aspirado medular de un paciente con PTI.

hemorragias en mucosas, o bien con un cuadro de hemorragia aguda en diversos órganos o tejidos. El riesgo de hemorragia intracerebral, aun siendo bajo (2%), es mayor en adultos que en niños y se produce en la mayoría de los casos cuando los recuentos plaquetares son inferiores a $30 \times 10^9/l$. En ocasiones, la trombocitopenia se descubre en un paciente asintomático al realizar un hemograma solicitado por otros motivos. La exploración clínica de los pacientes con PTI es anodina y la presencia de una esplenomegalia debe hacernos pensar en la existencia de un trastorno asociado, como puede ser una conectivopatía.

Cuando la trombocitopenia persiste entre 3 y 12 meses se conoce como "trombocitopenia inmune persistente" y si se alarga más allá de 12 meses se considera PTI crónica.

El diagnóstico de PTI es de exclusión; por tanto, es obligado descartar la posibilidad de que nos hallemos ante una trombocitopenia inducida por fármacos o ante un paciente portador de una enfermedad del tejido conectivo, especialmente LES, síndrome linfoproliferati-

Tabla IV. Trombocitopenia inmune primaria

	PTI en niños	PTI en adultos
Definición	Trombocitopenia por anticuerpos antiplaquetares IgG o IgM. Son trombocitopenias megacariocíticas, sin esplenomegalia y no asociadas a otras enfermedades (VIH, fármacos, LES)	
Comienzo	Agudo	Insidioso o agudo
Antecedentes de viriasis	Común	Poco frecuente
Edad	2-8 años	Todas las edades
Sexo	Varones = mujeres	Mujeres/varones (3:1)
Número de plaquetas	<20.000/ μ l	20-80.000/ μ l
Duración de trombocitopenia	<6 meses (varias semanas)	3-12 meses. PTI crónica (>12 meses)
Anomalías inmunológicas	Raras	Frecuentes: el 20-30% tiene prueba de Coombs positiva ANA + \downarrow Ig séricas.
Evolución	Frecuentes remisiones espontáneas	En brotes. Remisiones espontáneas raras
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes asintomáticos: vigilancia • En formas sintomáticas: IG i.v./esteroides • Si hemorragias graves: transfusión • Plasmaféresis en casos rebeldes 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides: el 75% responden inicialmente, pero sólo el 15% consiguen remisión completa. Agonistas de la trombopoyetina • Esplenectomía si no responden a esteroides (69% de remisiones completas). Rituximab como alternativa a la esplenectomía • Otros: danazol, inmunosupresores, vitamina C, colchicina, plasmaféresis

ANA: anticuerpos antinucleares; Ig: inmunoglobulina; LES: lupus eritematoso sistémico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

vo, mielodisplásico o de inmunodeficiencia adquirida, u otras enfermedades infecciosas. El estudio del frotis de sangre periférica suele mostrar trombocitopenia con anisotrombia y normalidad del resto de las series. No existen rasgos morfológicos de mielodisplasia, y si existen dudas, debe realizarse un aspirado medular para descartarla. El diagnóstico

diferencial abarca las entidades que se muestran en la tabla III. La gran mayoría de ellas se descartan con una historia clínica completa, pero se aconseja la realización de las siguientes pruebas complementarias además del hemograma y el frotis sanguíneo: estudio de coagulación, batería de auto-anticuerpos (descartar colagenosis), serología vírica (VIH,

virus de la hepatitis B [VHB] y C [VHC], virus de Epstein-Barr [VEB], citomegalovirus, parvovirus B19), test de Coombs directo, ecografía abdominal (descartar existencia de esplenomegalia), función tiroidea y en casos particulares estudio de función plaquetar. El aspirado medular debe limitarse a pacientes > de 65 años, si existen alteraciones en el frotis de sangre periférica, o antes de la esplenectomía. No se recomienda la realización de anticuerpos antiplaquetarios.

Dada la posibilidad de remisión espontánea y los efectos secundarios del tratamiento, los pacientes asintomáticos con cifras de plaquetas mayor, de $30 \times 10^9/l$ precisan sólo vigilancia periódica.

Tratamiento

La finalidad del tratamiento es mantener recuentos plaquetares seguros, capaces de evitar complicaciones hemorrágicas graves, más que conseguir recuentos de plaquetas dentro de valores normales. Por ello debe tenerse en cuenta la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente y la toxicidad de los fármacos. En líneas generales, se admite que el tratamiento sólo debe iniciarse si existen síntomas clínicos.

La primera línea de tratamiento se realiza con glucocorticoides en dosis de 1 mg/kg de peso al día durante al menos 15 días, disminuyendo luego gradualmente la dosis de esteroides hasta su retirada. El efecto beneficioso de la administración de esteroides no se ciñe sólo al aumento de la cifra de plaquetas sino también a la capacidad estabilizadora de la pared vascular.

La tasa de respuestas con esteroides es alta pero con frecuencia transitoria. En estos casos la esplenectomía preferentemente por laparoscopia ha sido durante muchos años el tratamiento

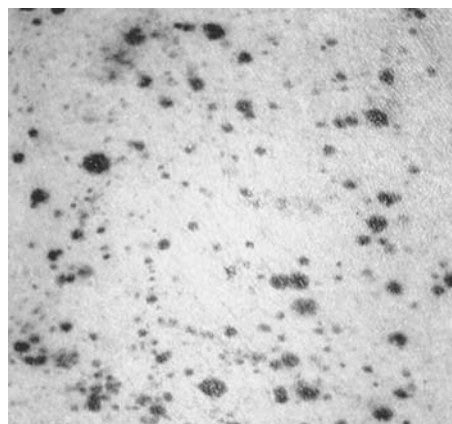


Fig. 6. Púrpura petequeal.

de rescate más extendido en pacientes con PTI crónica y con recuentos plaquetares inferiores a $30 \times 10^9/l$, sobre todo si existe sintomatología hemorrágica. Con este tratamiento se consigue una remisión completa de la trombocitopenia en el 69% de los casos. Por tanto, la esplenectomía debe considerarse como una segunda línea de tratamiento y está indicada ante:

- Falta de respuesta al tratamiento esteroideo.
- Recaídas de la enfermedad en plazos inferiores a 6 meses.
- Recuentos plaquetares persistentemente inferiores a $30 \times 10^9/l$.

De optarse por esta medida terapéutica, deben tomarse las medidas adecuadas de vacunación contra el neumococo, *Haemophilus* y meningococo, y el tratamiento profiláctico con penicilina. En la mayoría de las ocasiones, la infusión de altas dosis de gammaglobulina (400 mg/kg/día) durante 5 días ocasiona un aumento transitorio de plaquetas que facilita la realización de la intervención quirúrgica sin riesgos hemorrágicos.

Debido a que la esplenectomía no está exenta de riesgo, a que la morbilidad relacionada con la cirugía se estima en un 12% y que las complicaciones posquirúrgicas, entre las que se encuentran las infecciones, pueden alcanzar el 30%, se están evaluando otras alternativas terapéuticas.

Los agonistas del receptor de la trombopoyetina, romiplostin y eltrombopag, actúan estimulando a los megacariocitos de la médula ósea. La administración de estos productos a pacientes que no han respondido a esteroides o esplenectomía induce un incremento de los recuentos plaquetares que persiste en el 61-88% de los casos mientras se mantiene el tratamiento.

El anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) es un agente inmunosupresor desarrollado para el tratamiento de pacientes con linfomas de células B CD20+. Estudios recientes en pacientes con PTI crónica candidatos a esplenectomía han demostrado respuestas satisfactorias en el 40% de los casos durante el primer año de seguimiento y en el 33,3% a los 2 años. De acuerdo con estos resultados, se sugiere que el rituximab puede ser una alternativa a la esplenectomía en algunos pacientes.

Trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria

El tratamiento de pacientes adultos con PTI que no responden a los glucocorticoides ni a la esplenectomía o en los que está contraindicada la esplenectomía o el rituximab continúa siendo controvertido. En pacientes con trombocitopenia grave sintomática debe utilizarse inmunosupresión intensiva con regímenes en los que se combina la ciclofosfamida, con vincristina y metilprednisolona. Otras

terapias utilizadas son la azatioprina, los anabolizantes (danazol), la colchicina, las plasmaféresis, la globulina anti-D, la vitamina C, la erradicación de *Helicobacter pylori* y el interferón alfa. Los grados de eficacia con estas opciones terapéuticas son variables, y con frecuencia el tratamiento debe mantenerse durante varios meses. Dado que pueden producirse efectos adversos a los diferentes fármacos, se requiere una estrecha vigilancia de los pacientes. Más recientemente se han empleado los agonistas del receptor de la trombopoyetina, con resultados esperanzadores en un porcentaje sustancial de pacientes.

TROMBOCITOPENIAS COMPLEJAS

La PTT y el SHU son diferentes manifestaciones de una misma enfermedad, caracterizada por una microangiopatía trombótica que ocasiona una oclusión difusa de la microvasculatura arteriolar, produciendo disfunción isquémica de múltiples órganos. Los microtrombos están compuestos principalmente por plaquetas y se considera que estas enfermedades se deben a daño de las células endoteliales y a una agregación plaquetaria aumentada (tabla V).

Púrpura trombótica trombocitopénica

La PTT se debe al déficit de la proteasa encargada de la fragmentación del FvW, conocida como "ADAMTS 13". Puede ser de origen familiar como consecuencia de mutaciones en el gen que codifica el ADAMTS 13, que determina deficiencias graves de la proteasa, o ser debida a autoanticuerpos que inhiben la función del ADAMTS 13.

La forma congénita o síndrome de Upshaw-Schulman es un trastorno autosómico recesivo. Hasta el momento se han descrito más de 12 mutaciones diferentes. La forma adquirida puede ser idiopática o producirse en el contexto de un TMO, cáncer, enfermedades autoinmunes o administración de fármacos (quinina, ticlopidina, mitomicina C, ciclosporina, tracroli-mús). Cuando se presenta durante el embarazo, puede confundirse con pre-eclampsia-eclampsia grave.

El defecto hereditario o adquirido de la proteasa imposibilita o reduce la degradación del FvW, lo que se traduce

en un incremento del FvW circulante, con multímeros de mayor peso molecular capaces de unirse y aglutinar plaquetas, sobre todo en zonas en las que la sangre circula a alta velocidad. La agregación plaquetaria desmesurada da lugar a la aparición de microtrombos en arteriolas y capilares de distintas partes del organismo. El paso de la sangre por arteriolas parcialmente ocluidas causa hemólisis microangiopática con fragmentación de eritrocitos y la aparición de esquistocitos.

Entre las manifestaciones clínicas se encuentran la fiebre, alteraciones neurológicas y de la función renal, y con

Tabla V. Trombocitopenias complejas

	Púrpura trombótica trombocitopénica	Síndrome hemolítico urémico
Rasgos comunes	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones caracterizadas por oclusiones difusas de la microvasculatura que produce una disfunción isquémica de múltiples órganos 	
Comienzo y curso	<ul style="list-style-type: none"> • Pico de incidencia en la tercera década • Mujeres > varones • Pródromos poco frecuentes • Recaídas frecuentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Generalmente en niños < ↓ 3 años • Varones = mujeres • Pródromos frecuentes (infecciones diarrea sanguinolenta) • Recaídas raras
Diagnóstico	<p>Pentada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones del sistema nervioso central • Alteraciones renales • Fiebre • Trombocitopenia • Microangiopatía (es poco frecuente el fallo renal agudo) 	<p>Tríada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fallo renal agudo • Trombocitopenia • Microangiopatía (son poco frecuentes las alteraciones del sistema nervioso central y la fiebre)
Etiología	<ul style="list-style-type: none"> • Desconocida en la mayoría de los casos • Secundaria: embarazo, enfermedad autoinmune, neoplasias, fármacos (sulfamidas, anticonceptivos, ciclosporina cisplatino), trasplante medular 	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuente por infecciones: <i>E. coli</i>, neumocócica, gastroenteritis por <i>Shigella</i> • Formas raras familiares y recurrentes • Otras: posparto, mitomicina A, ciclosporina

Tabla V. Trombocitopenias complejas (cont.)

Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmaféresis y transfusión de plasma • Corticoides (no beneficio claro) • Antiagregantes plaquetarios • Esplenectomía • Vincristina • Rituximab (experimental) • Evitar transfusiones de plaquetas (peligro de trombosis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodiálisis en fallo renal agudo • Los esteroides no son útiles • Heparina si hay coagulación intravascular asociada
Pronóstico	<ul style="list-style-type: none"> • 90% de remisiones completas plasmaféresis • Mortalidad del 9-15% 	<ul style="list-style-type: none"> • Recuperación con medidas de soporte en el 90% de los casos • Raramente se produce la muerte

menos frecuencia astenia, molestias abdominales difusas y diátesis hemorrágica. Entre las características observadas en el laboratorio se cuentan: trombocitopenia, test de coagulación normal (TP, TTPA, fibrinógeno sin alteraciones), anemia hemolítica grave con esquistocitosis mayor del 4%, haptoglobina baja y lactatodeshidrogenasa muy elevada (1.200-1.400 U/l), una prueba de Coombs negativa, y la presencia de FvW con multímeros de mayor peso molecular y el defecto del ADAMTS 13. En los estudios histológicos se objetivan microagregados plaquetarios, localizados principalmente en el riñón, el sistema nervioso central y, ocasionalmente, en la piel y las extremidades. Las biopsias de médula ósea y gingival son de ayuda, al mostrar los microtrombos hialinos en pequeños vasos. El curso clínico puede mostrar un carácter agudo (único episodio) o intermitente, aunque suele tener una tendencia a la recaída.

El plasma fresco congelado sigue siendo el tratamiento de elección en la forma hereditaria. El recambio plasmático con reposición de plasma fresco es

actualmente el tratamiento de elección en la PTT adquirida, ya que permite retirar el agente proagregante plaquetario. La mortalidad, si no se efectúan los recambios plasmáticos, puede alcanzar el 80%. El tiempo medio hasta alcanzar respuesta a las plasmaféresis diarias es de 7 a 9 días. En otras circunstancias, como las asociadas a ciertos fármacos, como la ciclosporina, no existe en el momento actual ninguna estrategia terapéutica salvo la retirada inmediata del fármaco. En el tipo de PTT crónica con recaídas (20-30%), la infusión de plasma sólo puede prevenir las recaídas. Ocasionalmente pueden ser de utilidad las gammaglobulinas intravenosas y los esteroides. Más recientemente se ha confirmado la utilidad del rituximab en los casos recurrentes, en los que se obtiene una alta tasa de respuestas; también se han mostrado útiles otros agentes inmunosupresores.

Síndrome hemolítico urémico

El SHU suele presentarse en niños menores de 5 años y suele asociarse a

una diarrea sanguinolenta por *Escherichia coli* u otra bacteria productora de la toxina Shiga. También se ha documentado este síndrome en otras infecciones, como virus, neumococos y *Mycoplasma*.

La alteración clínica predominante es la insuficiencia renal. La anemia y la trombocitopenia son menos acusadas que en la PTT y no suelen haber manifestaciones neurológicas. En adultos, el cuadro presenta manifestaciones clínicas mixtas, entre PTT y SHU, haciendo que el diagnóstico sea más complejo. Se observa también leucocitosis y un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno, niveles de fibrinógeno, factor VIII y FvW. Habitualmente el TTPA, el TP y el tiempo de trombina son normales.

El abordaje del SHU y del fallo renal agudo consiste en un tratamiento de soporte intensivo, que incluye la transfusión de hematíes si la hemoglobina es inferior a 7 g/dl, corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas, y control de la hipertensión arterial y de la infección, si existe. El 75% de los pacientes requieren hemodiálisis. En caso de sangrado persistente o hematomas en zonas vitales, se transfundirán concentrados de plaquetas. No se utiliza tratamiento farmacológico específico (esteroides, agentes antiplaquetarios), por-

que no se ha demostrado beneficio. La mayoría de los pacientes se recuperan clínicamente en 1-2 semanas, pero precisan control a largo plazo de la función renal. En las formas que debutan con manifestaciones clínicas intermedias entre la PTT y el SHU, el tratamiento requiere simultáneamente diálisis y recambio plasmático.

Síndrome de HELLP

La preeclampsia es un desorden sistémico que se manifiesta por la presencia de hipertensión y proteinuria durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. La etiología de la trombocitopenia no está clara, pero se cree que se debe a la activación plaquetar y a un incremento de su aclaramiento debido a alteraciones vasculares. Las formas graves de preeclampsia se conocen como síndrome de HELLP (acrónimo del inglés *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*), que se manifiesta con hemólisis, esquistocitos, trombocitopenia, hipertensión arterial y alteración de las pruebas de función hepática y trombocitopenia. El cuadro se asocia a una alta morbimortalidad maternofetal. El tratamiento consiste en estabilizar a la embarazada, transfundir plaquetas si fuera necesario e inducir el parto lo antes posible.

ENFERMEDADES CONGÉNITAS DE LA COAGULACIÓN

***Por el Dr. F. García,
Dr. J. Batlle**

Introducción. Trastornos que cursan con un alargamiento de la prueba de la estabilización de la fibrina. Trastornos que cursan con tiempos de trombina, protrombina y tromboplastina parcial activado alargados. Enfermedades que cursan con un tiempo de tromboplastina parcial activado alargado y con normalidad en las otras pruebas. Trastornos que cursan con tiempo de protrombina alargado y normalidad en las otras pruebas. Trastornos que cursan con tiempos de tromboplastina parcial activado y protrombina alargados y con normalidad en las otras pruebas. Trastornos que cursan con acortamiento del tiempo de lisis del coágulo de sangre total.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades congénitas de la coagulación cursan con diátesis hemorrágica y son producidas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de proteínas plasmáticas de la hemostasia primaria (factor von Willebrand), de la coagulación o de la fibrinólisis. Su incidencia varía ostensiblemente según el tipo de alteración, siendo la enfermedad de von Willebrand (EvW) el desorden hemorrágico hereditario más prevalente seguido de la hemofilia A y B. Los déficits congénitos de los restantes factores son muy poco frecuentes. La EvW se expone en el capítulo 27. A diferencia de las deficiencias congénitas de la mayoría de proteínas implicadas en la fase de contacto (factor XII, cininógeno de alto peso molecular [HMWK], precalicreína) y un buen número de hipofibrinogemias y dis-

fibrinogemias que cursan sin manifestaciones clínicas, el signo que define al resto de estos cuadros es la hemorragia de localización en el territorio muscular o articular. En las tablas I y II se resumen el tipo de herencia y las alteraciones de laboratorio más relevantes en estos procesos.

TRASTORNOS QUE CURSAN CON UN ALARGAMIENTO DE LA PRUEBA DE LA ESTABILIZACIÓN DE LA FIBRINA

Son síndromes raros, caracterizados por la normalidad de todas las pruebas convencionales de coagulación, excepto la de la solubilidad del coágulo en urea o monocloroacético. Esta anomalía refleja una deficiencia hereditaria del factor XIII o la existencia de anticuerpos contra el mismo. Puede también ser

Tabla I. Coagulopatías congénitas

Deficiencia	Tipo de herencia	Prevalencia (x 10 ⁶)
Fibrinógeno		
Afibrinogenemia	Autosómica recesiva/intermedia	<0,5
Hipofibrinogenemia	Autosómica recesiva/dominante	0,5
Disfibrinogenemia	Autosómica dominante/rara recesiva	~1
Protrombina (factor II)	Autosómica recesiva incompleta	<0,5
Proacelerina (factor V)	Autosómica recesiva incompleta	<0,5
Factor VII	Autosómica intermedia	<0,5
Factor VIII	Recesivo ligada al cromosoma X	60-100
Factor IX	Recesivo ligada al cromosoma X	10-20
Factor X	Autosómica recesiva incompleta	<0,5
Factor XI	Autosómica recesiva incompleta	~1
Factor XII	Autosómica recesiva	¿?
Factor XIII	Autosómica recesiva/recesiva incompleta	<0,5
Enfermedad de von Willebrand	Autosómica dominante/recesiva	10.000-30.000
Precalicrofina	Autosómica dominante/recesiva	¿?
Cinínógenos de alto y bajo peso molecular	Autosómica recesiva	¿?
Deficiencias combinadas		
Factor V + factor VIII	Autosómica recesiva	<0,5
Factor II + factor VII +		
Factor IX + factor X		<0,5

secundario a un trastorno en la estructura molecular del fibrinógeno.

La deficiencia del factor XIII es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por hemorragias de diversa gravedad y de aparición tardía después de traumatismos o cirugía o al desprenderse el cordón umbilical, y por mala cicatrización de las heridas y hemorragias. Se deben a la inestabilidad de la fibrina formada. En la mujer suele haber historia de abortos de repetición. Se corrige mediante administración preferentemente de concentrados de factor XIII (Fibrogammin®) pero también de plasma fresco o crioprecipitados. Dado que la vida media del

factor XIII es de 11-14 días, una sola administración de plasma previene la posibilidad de hemorragias en caso de intervenciones quirúrgicas.

TRASTORNOS QUE CURSAN CON TIEMPOS DE TROMBINA, PROTROMBINA Y TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO ALARGADOS

Este conjunto de anomalías suelen ser secundarias a trastornos en la conversión del fibrinógeno o fibrina y/o su consiguiente polimerización. Las causas pueden ser varias.

Tabla II. Expresión biológica de las coagulopatías congénitas

Deficiencia	TH	TP	TTPA	TT	Característica
Trombopatías	P	N	N	N	
Hemofilia A	N	N	P	N	Factor VIII:P FvW:N
Enfermedad de von Willebrand	P	N	N o P	N	Factor VIII: N o P Factor vW:P
Hemofilia B	N	N o P	P	N	Factor IX:P
Factor XI	N	N	P	N	Factor XI:P
Factor X	N	P*	P	N	Factor X:P
Factor VII	N	P*	N	N	Factor VII:P
Factor V	N	P	P	N	Factor V:P
Factor II	N	P	P	N	Factor II:P
Factor I	N o P	P	P	P	Factor I:P
Disfibrinogenemia	N	P	P	P	Discrepancia valor coagulativo antigénico
Factor XIII	N	N	N	N	Solubilidad del coágulo en urea

N: normal; P: patológico; TH: tiempo de hemorragia; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; TT: tiempo de trombina.
*Diferente comportamiento dependiendo del tipo de tromboplastina usada.

Presencia en el plasma de sustancias que interfieren en el fibrinógeno

- Presencia de heparina en el plasma.
- Presencia de productos de degradación del fibrinógeno (PDF) circulantes.

Alteraciones cuantitativas del fibrinógeno

La deficiencia hereditaria del fibrinógeno es también autosómico recesiva e infrecuente, ya sea por disminución (hipofibrinogenemia, en heterocigotos) o por ausencia (afibrinogenemia, en homocigotos o doble heterocigotos). La afibrinogenemia familiar suele cursar también con un alargamiento del tiempo

de hemorragia, debido a la disminución del fibrinógeno plaquetario, y presenta graves complicaciones hemorrágicas. El tratamiento actual de elección de estas anomalías es el concentrado de fibrinógeno sometido a inactivación viral (Haemocomplettan HS®) o en menor medida el crioprecipitado (la vida media del fibrinógeno es 3-4 días).

No obstante, la causa más frecuente de disminución del fibrinógeno se debe a un aumento de su consumo, generalmente secundario a una coagulación intravascular diseminada.

Algunos casos de hiperfibrinogenemia secundarios a embarazo o infección, entre otras causas, pueden cursar con un alargamiento del tiempo de trombina (TT) porque el exceso de fibrinógeno secuestra a la fibrina circulante, impidiendo así la formación

del coágulo de fibrina. Esta anomalía sólo ocurre *in vitro* y no tiene significado clínico.

Alteraciones cualitativas del fibrinógeno (disfibrinogenemia)

El mayor número de anomalías congénitas de esta molécula son cualitativas, habiéndose descrito más de 150 mutaciones diferentes en las secuencias de los tres genes que codifican cada una de sus cadenas (alfa, beta, gamma). La mitad de los casos son asintomáticos, mientras que del 50% restante, el 10% cursa con complicaciones trombóticas y el 90% presentan manifestaciones hemorrágicas muy moderadas. El diagnóstico se realiza al comprobar resultados contradictorios entre la actividad coagulativa y la antigénica del plasma.

ENFERMEDADES QUE CURSAN CON UN TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO ALARGADO Y CON NORMALIDAD EN LAS OTRAS PRUEBAS

La prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) refleja una anomalía de la vía intrínseca de la coagulación. Los trastornos que cursan con esta alteración de laboratorio pueden dividirse en los dos grupos que se citan a continuación.

Trastornos que no presentan manifestaciones hemorrágicas

Son trastornos relativamente raros. A este grupo pertenecen las deficiencias del factor XII, precalicreína

na (factor Fletcher) y HMWK, que junto con el inhibidor del C1 son las proteínas activadoras o inhibidora, respectivamente, de la fase de contacto de la coagulación.

La deficiencia del factor XII, o enfermedad de Hageman, cursa en algunos de los pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad tromboembólica y no de diátesis hemorrágica.

Las deficiencias de los factores Fletcher (precalicreína) y cininógeno de alto peso molecular (HMWK) son trastornos sumamente raros que no suelen cursar con manifestaciones clínicas.

Ninguna de estas proteínas es esencial en la hemostasia y paradójicamente varias de ellas puede ejercer una función antitrombótica, cuyo papel más importante se centra en la producción de cininas y en la fibrinólisis más que en la propia coagulación sanguínea.

Trastornos que presentan problemas hemorrágicos

Son trastornos relativamente frecuentes, cuya incidencia es aproximadamente de 1 por cada 10.000 habitantes. A este grupo pertenecen las deficiencias de factores VIII, IX y XI, así como algunos subtipos de la EvW.

Deficiencia del factor VIII (hemofilia A)

La hemofilia A es una enfermedad que se hereda ligada al cromosoma X, caracterizada por la disminución de la actividad procoagulante del factor VIII. Su incidencia es de 1 caso por cada 5.000-10.000 varones, siendo el trastorno de la coagulación más común. El 100% de las hijas de los varones hemofílicos son portadoras de la enfermedad, mientras que la pade-

cen el 50% de los hijos varones de las mujeres portadoras (fig. 1). El gen que codifica el factor VIII situado en el cromosoma X es grande (consta de 26 exones y 3 dominios estructurales), y las anomalías más frecuentes encontradas en la hemofilia A son las mutaciones en los diferentes exones (7, 14, 22, 26, etc.) y las inversiones de material genético (por ejemplo, la inversión del intrón 22).

La hemofilia A puede ser secundaria a un defecto cuantitativo en la síntesis del factor VIII o a un defecto cualitativo de esta proteína. En el 90% de los casos existe una disminución, tanto de los niveles de actividad procoagulante (VIII: C) como antigénica (VIII: Ag), mientras que en el 10% restante la actividad antigénica es superior a la procoagulante, lo que sugiere la existencia de una proteína anómala.

La frecuencia y la intensidad de las manifestaciones hemorrágicas generalmente guardan correlación con los niveles de factor VIII (tabla III). Se denominan "casos graves" a aquéllos con niveles de factor VIII inferiores al 1%. Estos casos suelen presentar episodios hemorrágicos en la infancia, sobre todo múltiples hemorragias articulares (hemartrosis) que dejan secuelas y que pueden llegar a dificultar la movilidad (fig. 2). Los recién nacidos pueden presentar cefalohematomas. El primer episodio hemorrágico grave en este tipo de pacientes suele aparecer precozmente, antes de los 18 meses de vida. Los individuos con niveles moderados (niveles de factor VIII entre el 1% y el 5%) tienen hemartrosis ocasionales y rara vez presentan secuelas articulares, siendo las manifestaciones más graves la hemorragia tras intervenciones qui-

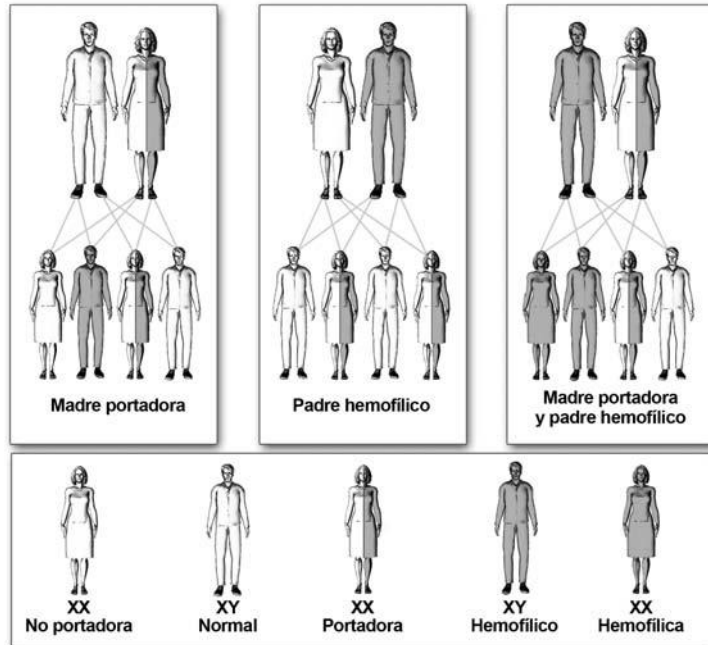


Fig. 1. Patrón de herencia de la hemofilia (ligada al cromosoma X).

Tabla III. Manifestaciones clínicas de los diferentes grados de hemofilia A

Actividad	Manifestaciones clínicas
<1%	Enfermedad grave. Hemorragias frecuentes desde edades tempranas (antes de los 6 meses de vida). Deformidades articulares si no se tratan adecuadamente
1-5%	Enfermedad moderada. Hemorragias postraumáticas y espontáneas ocasionales
5-25%	Enfermedad leve. Hemorragia postraumática

rúrgicas. Los casos leves (niveles superiores al 5%) generalmente no tienen problemas hemorrágicos, y suelen ser diagnosticados a raíz de una extracción dentaria o una intervención quirúrgica.

Las hemorragias de mayor frecuencia e importancia, por las secuelas, son las hemartrosis (75% de las complicaciones hemorrágicas), sobre todo en las rodillas, los tobillos, el codo y los hombros. Pueden aparecer hematomas superficiales en relación con pequeños traumas; si éstos se localizan en la cavidad retroperitoneal, pueden producirse complicaciones graves por compresión de estructuras adyacentes. El hematoma del psoas iliaco asemeja el

cuadro de una apendicitis aguda (fig. 3). La manifestación hemorrágica más grave en la hemofilia es la del sistema nervioso central, con una prevalencia entre el 2,5% y el 8% (fig. 4), aunque en la actualidad ha disminuido considerablemente gracias a los programas de profilaxis. La aparición repentina de cefaleas intensas debe hacer considerar esta posibilidad, y, en caso de sospecha, debe iniciarse inmediatamente terapia sustitutiva.

El diagnóstico de hemofilia A es sencillo y viene marcado por la historia clínica y el alargamiento del TTPA (tabla IV). En el diagnóstico diferencial debe descartarse la posibilidad de que se



➤ Fig. 2. Intensa hemartrosis en la rodilla de un paciente con hemofilia A grave con inhibidor del factor VIII de alta respuesta.

Fig. 3. Tomografía computarizada abdominopélvica. Gran hematoma del psoas iliaco en un paciente con hemofilia A grave.



trate de una EvW, por lo que siempre hay que cuantificar esta proteína mediante enzoinmunoanálisis. La existencia de historia hemorrágica sólo en varones y una prolongación exclusiva del TTPA, con pruebas de hemostasia primaria normal, orienta a la existencia de hemofilia (tabla IV). Sin embargo, existe una forma de EvW, autosómica recesiva, que puede confundirse con una hemofilia (EvW de tipo 2N) por manifestarse selectivamente como una deficiencia del factor VIII.

Actualmente, el diagnóstico de portadoras de hemofilia se basa en el análisis de los fragmentos de restricción polimórficos conseguidos tras la digestión del ácido desoxirribonucleico (ADN) (métodos indirectos), o empleando métodos directos (investigación de la mutación familiar conocida). Estos métodos sirven también para el diagnóstico prenatal.

El tratamiento de la hemofilia A depende de la gravedad de la enfermedad y de la circunstancia clínica. Para ser eficaces en el tratamiento de los sujetos hemofílicos, hay que tener presentes tres reglas de oro ante la sospecha de una complicación hemorrágica:

- Hay que tratar lo más precozmente posible (antes de las 4 h los resultados son mucho mejores),
- En caso de duda hay que tratar.
- Un tratamiento precoz limita la lesión residual.



Fig. 4. Tomografía computarizada craneal. Hemorragias intracraneales en un paciente con hemofilia A grave. (Imagen cedida por M. F. López. Fondo de Imagen, Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH]).

Tabla IV. Diagnóstico diferencial entre hemofilia A, hemofilia B y enfermedad de von Willebrand

	Hemofilia A	Hemofilia B	Enfermedad de von Willebrand
Herencia	Ligada cromosoma X	Ligado cromosoma X	Autosómica
Zonas de hemorragia	Músculos Articulaciones	Músculos Articulaciones	Mucosas Membranas
Tiempo de hemorragia	Normal	Normal	Alargado/normal
TP	Normal	Normal	Normal
TTPA	Alargado	Alargado	Normal/alargado
Factor VIII: coagulante	Bajo	Normal	Bajo
Factor de von Willebrand	Normal	Normal	Bajo
Factor IX	Normal	Bajo	Normal
Agregación por ristocetina	Normal	Normal	Disminuida

TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Las opciones terapéuticas disponibles para la hemofilia A son las siguientes:

- *Concentrados de factor VIII recombinante*, obtenido por ingeniería genética: son eficaces e inoocuos en cuanto al desarrollo de enfermedades transmisibles, por lo que en la actualidad son considerados por muchos grupos como el tratamiento de elección.
- *Concentrados plasmáticos de factor VIII*: se preparan mediante la mezcla de plasma obtenido de entre 2.000 a 5.000 donantes. Estos productos son purificados por cromatografía de alta afinidad o de intercambio iónico y sometidos a procesos de inactivación viral, y, en este sentido, muestran un elevado nivel de seguridad. A finales del siglo pasado, más del 60% de hemofílicos graves politrasfundidos con concentrados que no habían sido sometidos a inactivación vírica eran seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana y en mayor

proporción al de la hepatitis C. Pese a la significativa reducción de la capacidad infectiva de los concentrados, debe vacunarse contra la hepatitis B a todo hemofílico recién diagnosticado.

- *Crioprecipitados*: actualmente en desuso en el tratamiento de las coagulopatías congénitas. Cada unidad de crioprecipitado obtenida de un único donante contiene más de 80 U de factor VIII (una unidad es la cantidad de factor VIII que existe en 1 ml de plasma normal).

Cada unidad de factor VIII perfundida por kilogramo de peso corporal es capaz de elevar un 2% la concentración plasmática del mismo. Por tanto, para calcular el número de unidades a transfundir se puede emplear la siguiente fórmula:

$$(\% \text{ del factor a conseguir}) \times (\text{peso del paciente}/2) = \text{unidades a perfundir}$$

(Así, para elevar al 50% el nivel de factor VIII en un paciente con menos del 1%, que pese 80 kg, la cantidad a transfundir será:

$$50 \times (80/2) = 2.000 \text{ U}$$

Además de los concentrados de factor VIII, existen otros fármacos adyuvantes, muy útiles en el tratamiento esta enfermedad:

- **1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP) o desmopresina.** Es un derivado de la vasopresina, que estimula la liberación de factor VIII por el endotelio. El DDAVP, en dosis de 0,3 µg/kg por vía intravenosa, es capaz de duplicar la concentración del factor VIII, manteniendo estos niveles unas 12 h. Actualmente se dispone de DDAVP intranasal de alta concentración, que se emplea en forma de pulverizaciones (si <50 kg de peso, una sola pulverización; y dos pulverizaciones, una por cada fosa nasal, si >50 kg).
- **Antifibrinolíticos,** como el ácido epsilon-aminocaproico o el tranexámico, que impiden la disolución del coágulo una vez formado. Por este motivo están contraindicados en los pacientes con hematuria.

Las recomendaciones actuales de profilaxis son:

- **Pacientes con hemofilia A leve o moderada:** pueden tratarse con DDAVP antes de ir al dentista o de someterse a una cirugía menor.
- **Pacientes con hemofilia A grave, que se vayan a someter a extracciones dentarias o cirugía menor:** deben aumentarse los niveles del factor hasta un 50%. Ante situaciones que requieren cirugía

mayor, se suelen elevar los niveles del factor VIII hasta el 100%, manteniendo niveles de un 50% durante la semana posterior a la intervención. Esto se denomina "profilaxis quirúrgica".

A los pacientes con hemofilia A grave también se les puede ofrecer programas de profilaxis continuada. Consisten en la administración continuada de factor VIII (por ejemplo, 50 UI/kg, tres veces a la semana) con el objetivo de convertir al hemofílico grave en moderado. Suele hacerse en niños para cubrir la época de mayor riesgo traumático. Esta profilaxis puede ser primaria (antes de que se produzca la primera hemartrosis) y secundaria (si la hemartrosis ya se ha producido). La generalización de los programas de profilaxis en hemofilia, especialmente en niños, ha reducido considerablemente la artropatía hemofílica y sus secuelas.

En el tratamiento de las hemorragias leves, particularmente de los pacientes hemofílicos leves o moderados, se puede emplear DDAVP y antifibrinolíticos. Las hemorragias graves requieren tratamiento sustitutivo con factor VIII, que, como hemos comentado, debe realizarse precozmente. En la tabla V se expone una orientación genérica de terapia sustitutiva en diferentes circunstancias. El objetivo es aumentar los niveles del factor VIII entre el 30% y el 100%.

El 15-25% de los pacientes con hemofilia A desarrollan en el transcurso de su vida inhibidores del factor VIII, es decir, aloanticuerpos de tipo inmunoglobulina (Ig) G antifactor, que aparecen tras repetidas transfusiones del factor. La presencia del inhibidor se sospecha cuando el TTPA no se acorta al mezclar el plasma del paciente con

Tabla V. Tratamiento sustitutivo en la hemofilia A grave*

Tipo de hemorragia	Dosis de factor VIII (UI/kg)	Nivel hemostático deseado (%)
Hemartros agudo	30-40 → Bolos intravenosos, 1-2 dosis	30 - 50%
Hematoma intramuscular	30-40 → Bolos intravenosos, 1-2 dosis	40 - 50%
Sistema nervioso central	50 → Bolos intravenosos cada 12 h o infusión continua	100%
Retrofaríngea	50 → Bolos intravenosos cada 12 h x 4 días	50 - 70%
Gastrointestinal	50 → Bolos intravenosos cada 12-24 h	50 - 100%
Hematuria	40 → Bolos intravenosos cada 24 h	50%
Cutáneo-mucosas	20-30 → Bolos intravenosos	30 - 40%
Retroperitoneal	50 → Bolos intravenosos 12 h o infusión continua	100%
Traumatismo o cirugía	50 → Bolos intravenosos 12 h o infusión continua	100%

*Las dosis indicadas de factor VIII y la frecuencia de su administración son orientativas.

otro normal. Los inhibidores se han clasificado en dos tipos: de baja y de alta respuesta. Los primeros no exceden de un título de 5 unidades Bethesda (UB)/ml; los segundos son superiores a 5 UB/ml. En los pacientes con inhibidor de baja respuesta que presenten hemorragias, la acción del inhibidor se contrarresta aumentando la dosis de concentrado de factor VIII. Sin embargo, en los pacientes con inhibidores de alta respuesta esto no se logra y, además, el tratamiento con factor VIII aumentará los niveles del inhibidor que lo hace ineficaz, por lo que se hace necesario utilizar terapéuticas alternativas, como los complejos protrombínicos activados (FEIBA®) o el factor VII_a recombinante (NovoSeven®). Una vez resuelto el problema hemorrágico, se debe suprimir el inhibidor mediante un programa de inmunotolerancia, empleando dosis altas o bajas de concentrado de factor VIII, que se mantendrán hasta la desaparición del inhibidor.

Finalmente, conviene recordar que en los pacientes hemofílicos se debe evi-

tar la administración de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos. Para el tratamiento del dolor o de los procesos inflamatorios, se usará paracetamol y sus derivados o medidas locales. Asimismo, debe evitarse la utilización de inyecciones intramusculares.

Deficiencia del factor IX (hemofilia B)

La hemofilia B es también una enfermedad hereditaria de carácter recesivo ligada al sexo. Es similar a la hemofilia A en cuanto al modo de transmisión y a sus manifestaciones clínicas, pero su incidencia es menor (1/30.000 varones). El trastorno puede ser debido a una disminución de los niveles antigénicos del factor IX o, en un tercio de los casos, a la existencia de una proteína inactiva.

La tipificación del defecto exige no sólo la determinación de la actividad coagulante del factor IX sino también su cuantificación inmunológica. La utilización de sondas de ADN facilita la

identificación de portadores y el diagnóstico prenatal de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la hemofilia B son indistinguibles de las descritas para la A.

La administración de DDAVP no tiene ningún valor. El tratamiento de elección de la hemofilia B se basa en la administración preferentemente de factor IX recombinante (Benefix®), o, si no se dispone de él, de concentrados de factor IX plasmático previamente inactivados para virus. El uso de 25-50 unidades/kg de peso es suficiente para alcanzar niveles hemostáticos terapéuticos. En caso de hemofilias B graves, deben administrarse 25-50 unidades/kg de factor IX dos veces por semana para prevenir el sangrado espontáneo. Otra opción terapéutica, en ausencia de los recursos anteriores, consiste en la administración de concentrados que contienen los factores II, VII, IX y X, denominados "concentrados del complejo protrombínico". Dado que la administración de altas dosis de estos concentrados puede provocar fenómenos tromboembólicos, nunca se debe intentar elevar los niveles de este factor por encima del 60%. La prevalencia de inhibidores contra el factor IX en pacientes con hemofilia B politrasfundidos es sólo del 5%.

Deficiencia del factor XI

Es un trastorno que se hereda con carácter autosómico recesivo, siendo muy frecuente entre los judíos askenazíes procedentes del este de Europa. Es el tercer trastorno hemorrágico en orden de frecuencia.

La deficiencia del factor XI se asocia generalmente a niveles disminuidos de la proteína y rara vez a la presencia de una proteína inactiva. Los episodios

hemorrágicos no suelen ser graves y suelen producirse tras intervenciones quirúrgicas o extracciones dentarias.

El tratamiento de este trastorno consiste en la administración de plasma fresco y tratamiento antifibrinolítico, si bien en la actualidad se dispone de concentrados de factor XI (Hemoleven®).

Enfermedad de von Willebrand

La deficiencia del factor de von Willebrand, que se hereda con carácter autosómico, se puede traducir en una deficiencia secundaria del factor VIII, a pesar de ser dos proteínas codificadas por genes diferentes. Cuando es así, se manifiesta también con un TTPA prolongado y con un TP normal, pudiendo ser el tiempo de hemorragia también normal (por ejemplo, en el tipo 2N) o prolongado (en otros tipos).

TRASTORNOS QUE CURSAN CON TIEMPO DE PROTROMBINA ALARGADO Y NORMALIDAD EN LAS OTRAS PRUEBAS

Estos trastornos están asociados a anomalías de las proteínas de la vía extrínseca. No se han descrito anomalías asociadas a carencia de factor tisular, por lo que la única causa de este trastorno es la deficiencia del factor VII.

La deficiencia congénita del factor VII es poco frecuente, ya que afecta a 1 de cada 500.000 habitantes y se transmite con carácter autosómico recesivo, siendo asintomáticos los heterocigotos. En el caso de los homocigotos, las manifestaciones clínicas suelen ser episodios hemorrágicos en territorios musculoesqueléticos o metrorragias, aunque se han descrito casos de tromboembolismo. Otras

posibles causas de deficiencia (adquirida) de este factor son las alteraciones hepáticas y la ingesta de dicumarínicos. El tratamiento de elección en los casos que presentan clínica hemorrágica importante es el factor VII_a recombinante, si bien también se dispone de concentrados plasmáticos de factor VII.

TRASTORNOS QUE CURSAN CON TIEMPOS DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO Y PROTROMBINA ALARGADOS Y CON NORMALIDAD EN LAS OTRAS PRUEBAS

Esta anomalía aparece en las raras deficiencias de los factores II, V y X, y se deben generalmente a la síntesis de proteínas inactivas. Se transmiten de forma autosómica recesiva y su diagnóstico se realiza mediante la dosificación de factores. Su tratamiento se basa en la administración de plasma fresco congelado o de concentrado de complejo protrombínico en el caso de las deficiencias de los factores II o X.

La presencia de estas alteraciones en los estudios de coagulación puede ser secundaria a defectos adquiridos

de la coagulación, como deficiencia de vitamina K, enfermedad hepática, etc.

TRASTORNOS QUE CURSAN CON ACORTAMIENTO DEL TIEMPO DE LISIS DEL COÁGULO DE SANGRE TOTAL

La alfa-2-antiplasmina (α 2-AP) es el principal inhibidor de la plasmina. Su déficit hereditario (autosómico recesivo y de prevalencia muy escasa) causa hiperfibrinólisis, de forma que el tapón hemostático se lisa prematuramente. Se ha descrito algún caso de déficit funcional de α 2-AP asociado a diátesis hemorrágica grave. Con la deficiencia del factor XIII tiene en común la hemorragia por el cordón umbilical. Los heterocigotos pueden ser asintomáticos o mostrar una tendencia hemorrágica leve. La clínica hemorrágica en los homocigotos es intensa y muy similar a la de la hemofilia. El diagnóstico se efectúa por presentar un acortamiento del tiempo de lisis del coágulo de sangre total, así como del de las euglobulinas, además de su disminución demostrada por la cuantificación funcional y antigénica de la α 2-AP mediante sustratos cromogénicos y enzimoimmunoanálisis.

TRASTORNOS ADQUIRIDOS DE LA COAGULACIÓN

***Por la Dra. V. Roldán,
Dr. V. Vicente**

Introducción. Trastornos del metabolismo de la vitamina K. Enfermedad hepática. Coagulación intravascular diseminada. Anticoagulantes circulantes.

INTRODUCCIÓN

Las coagulopatías adquiridas son mucho más frecuentes que las congénitas. Clínicamente, se suelen manifestar por equimosis y hematomas musculares, dependiendo de la intensidad de la gravedad de la coagulopatía. Habitualmente el tratamiento de la enfermedad de base mejora la situación hemostática. Los tres mecanismos responsables en los trastornos adquiridos de la coagulación son: un trastorno en la síntesis de factores de coagulación, la aparición de un anticoagulante circulante o el consumo de factores.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA K

La vitamina K es liposoluble y juega un papel fundamental en la hemostasia. Existen dos vías fundamentales de adquisición de vitamina K: exógena, por la dieta, principalmente los vegetales (vitamina K1), y

endógena, a través de la síntesis por parte de las bacterias intestinales (vitamina K2). Los requerimientos en un adulto de vitamina K son de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.

La vitamina K es necesaria para la carboxilación de los residuos glutámicos de los llamados "factores dependientes de vitamina K" (factores II, VII, IX y X) gracias a la gamma-glutamil carboxilasa. Tras la carboxilación, estas proteínas ganan en afinidad por los fosfolípidos cargados negativamente en la superficie celular, especialmente plaquetaria, lo que facilita las fases de iniciación y amplificación del sistema de la coagulación sanguínea (véase fig. 6, capítulo 25). El déficit de vitamina K afecta también la síntesis de anticoagulantes naturales, como son las proteínas C y S. Cuando existe una deficiencia de vitamina K, se producen factores inactivos agammacarboxilados, que no fijan calcio y actúan, en cierto modo, como antagonistas de los factores normales. Estos productos se denominan "PIVKA" (del inglés *pro-*

tein induced by vitamin K absence, proteínas inducidas por ausencia de vitamina K').

Así, el déficit de vitamina K tiene como consecuencia:

- Disminución de los depósitos hepáticos de fitoquinona (vitamina K1).
- Aparición de proteínas no carboxiladas o PIVKA.
- Descenso de los niveles circulantes de factores de coagulación funcionales dependientes de vitamina K.
- Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y del tiempo de protrombina (TP).

Las causas de deficiencia de vitamina K son debidas principalmente a tres motivos:

- *Ingesta inadecuada*: una dieta equilibrada aporta los requerimientos necesarios de vitamina K, ya que las necesidades son muy pequeñas. Así, los alimentos más ricos en vitamina K son los vegetales de hoja verde (col, lechuga, espinacas) que contienen más de 100 µg/100 mg. Normalmente, para que exista un aporte deficitario de vitamina K, suelen coexistir otras situaciones como son cuadros psiquiátricos, edad avanzada, trastornos de la alimentación, alcoholismo, etc. En estos casos, las manifestaciones hemorrágicas aparecen al cabo de unos 7-10 días, debido a que los depósitos tisulares son limitados.

A este grupo también pertenecen los pacientes que están en unidades de cuidados intensivos, cuya alimentación es fundamentalmente parenteral, con lo que no ingie-

ren vitamina K con la dieta y, además, suelen estar en tratamiento con antibióticos de amplio espectro que destruyen la flora bacteriana intestinal. Actualmente, las soluciones utilizadas para la nutrición parenteral suelen suplementarse con vitamina K.

Los recién nacidos pueden presentar un cuadro denominado "enfermedad hemorrágica del recién nacido" debido a que las bacterias tardan varios días en colonizar el intestino y a la pequeña cantidad de vitamina K presente en la leche. Se caracteriza por hemorragias persistentes por el cordón umbilical y en el tracto gastrointestinal, lesiones del parto y, en ocasiones, hemorragias cerebrales. Los factores dependientes de vitamina K suelen tener niveles inferiores al 25%. En caso de hemorragia importante, se debe transfundir plasma fresco. Existe un mayor peligro en prematuros o niños de bajo peso. En ocasiones es difícil diferenciar esta enfermedad de la insuficiencia hepática al nacer.

La enfermedad hemorrágica del recién nacido temprana aparece a las 0-24 h del parto y ocurre en niños cuyas madres han estado en tratamiento con anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, ácido valproico, carbamacepina), antibióticos o anticoagulantes. El tratamiento debe ser profiláctico, administrando vitamina K en la madre 2 semanas antes del parto. La enfermedad clásica aparece 1-7 días tras el parto, y se previene administrado al recién nacido 1 mg de vitamina K por vía intramuscular o 2 mg por vía oral tras el parto.

- **Trastornos de la absorción de vitamina K:** la vitamina K es liposoluble por tanto; precisa de las sales biliares para su absorción. Así, la existencia de fistulas biliares, la ictericia obstructiva, la colestasis intrahepática (cirrosis biliar primaria) y el tratamiento con colestiramina (fármaco que fija las sales biliares) llevan a la reducción de sales biliares y favorecen una absorción deficiente de las vitaminas liposolubles, entre ellas la vitamina K. En los síndromes de malabsorción, cualquiera que sea la causa, se puede observar deficiencia de vitamina K. Así, se observa en casos de déficit de alfa-antitripsina, abetalipoproteinemia, celiacía, fibrosis quística, diarrea crónica, etc. Finalmente, la ingesta prolongada de antibióticos puede alterar la flora intestinal y reducir la absorción de vitamina K, además de su producción endógena.
- **Inhibición de la vitamina K:** generalmente es debida a problemas yatrógenos. Los fármacos anticoagulantes orales son los principales antagonistas de la vitamina K. Se trata de derivados cumarínicos y en España hay comercializados dos: el acenocumarol y la warfarina. Por otra parte, ciertos antibióticos como las cefalosporinas pueden reducir la gammacarboxilación hepática de los factores de coagulación, ya que inhiben el reciclado de la vitamina K.

Clínica y diagnóstico

Estos cuadros son poco sintomáticos. En las situaciones más graves, pueden aparecer equimosis y hematomas subcutáneos y musculares junto con hemorragias mucosas, siendo más fre-

cuentes en los tractos gastrointestinal y genitourinario.

Dado que la vida media del factor VII es de sólo 6 h aproximadamente, el alargamiento del TP es la primera manifestación de la carencia de vitamina K. El tiempo de trombina es normal en estos casos debido a la inexistencia de alteraciones en el fibrinógeno. El TTPA, inicialmente normal, acaba alargándose por deficiencia de los factores IX y X.

Tratamiento

La vitamina K es liposoluble, pero los análogos sintéticos son hidrosolubles y menos eficientes para corregir la deficiencia de proteínas procoagulantes.

Cuando el sangrado es de escasa cuantía, se administra vitamina K por vía oral o parenteral (intramuscular o intravenosa). Generalmente 10 mg/día durante 3 días suele ser necesario para paliar el déficit. En caso de hemorragias graves que comprometan la vida del paciente puede ser necesaria la administración de plasma fresco o concentrados de complejo protrombínico activado.

ENFERMEDAD HEPÁTICA

El hígado juega un papel muy importante para que se mantenga el equilibrio hemostático, ya que participa activamente en la síntesis de proteínas procoagulantes (fibrinógeno, factores II, V, VII, etc.), así como de otras con función inhibidora o reguladora de la coagulación (antitrombina, proteínas C y S, etc.). La buena función hepática no sólo influye en la cantidad de esas proteínas circulantes, sino que puede afectar a su estructura o composición bioquímica. Así, el daño hepático causa trastornos de la hemostasia por varios motivos:

- Disminución de capacidad de síntesis de factores de coagulación por daño parenquimatoso, lo que ocasiona un estado de hipocoagulabilidad. Los factores especialmente afectados en su síntesis serán el fibrinógeno, la protrombina, y los factores V, VII y X.
 - En el daño hepático puede coexistir una disminución de la gammacarboxilación, una disminución de la ingesta de vitamina K por malnutrición y, finalmente, una disminución de la absorción de vitamina K (cuando se asocia colestasis).
 - El fibrinógeno se puede ver afectado cuantitativa y cualitativamente. El descenso intenso y grave inferior a 100 mg/dl se comprueba habitualmente en el fallo fulminante agudo del hígado o en situaciones de una descompensación grave hepática. Aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis hepática avanzada y cerca del 100% de aquéllos con insuficiencia hepática aguda presentan una dis-fibrinogenemia adquirida, al mostrar esta proteína un contenido incrementado de ácido siálico que induce a un comportamiento biológicamente alterado.
 - Hiperfibrinólisis, por la reducción en la síntesis de antifibrinolíticos como es la alfa-2 antiplasmina, y por disminución del aclaramiento de activadores como el activador tisular del plasminógeno (tPA).
 - Determinados casos se presentan como situaciones complejas, ya que a veces es difícil distinguir entre las modificaciones secundarias de las propias de la insuficiencia hepática o a la existencia de una coagulación intravascular diseminada (CID) o un estado de hiperfibrinólisis.
 - Trombocitopenia, generalmente debida a secuestro esplénico por hiperesplenismo. Además, las hepatitis víricas o el alcohol pueden inhibir directamente la megacariocitopoyesis.
- Se ha preconizado que la dosificación de los factores V y VII es un buen indicador de la síntesis proteica hepática y, por tanto, como predictor del fallo hepático. El TP, mucho más sencillo y barato, muestra una buena correlación con la gravedad del daño hepatocelular y es un predictor tan eficaz como el factor V del pronóstico del riesgo hemorrágico.
- El manejo de sangrado en el hepatópatas varía en función del defecto:
- *En caso de déficit de vitamina K, ésta se administrará por vía oral o intravenosa.* La vía intramuscular está contraindicada porque puede producir hematomas. La dosis es de 10 mg/día durante 3 días para reestablecer los niveles, aunque en casos concretos (por ejemplo, con colestiramina) el tratamiento debe ser de por vida.
 - Las infusiones de *plasma fresco congelado* se vienen usando para corregir el TP prolongado de los pacientes con hepatopatías crónicas avanzadas e impedir la complicación hemorrágica. El principal inconveniente que tiene su uso es la sobrecarga hemodinámica que puede ocasionar la infusión de varias unidades de plasma, la coexistencia de hipertensión portal y la dudosa efectividad hemostática. En este sentido, para que en un adulto con insuficiencia hepática y volemia normal se eleven sus niveles circulantes de factores de coagulación y puedan ser hemostáti-

cos, sería necesario infundir una cantidad importante de plasma.

- **Defectos de la función plaquetaria:** se indican transfusiones de plaquetas si existe sangrado activo y el recuento es inferior a 50.000/ μ l. La desmopresina o 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP; administrada por vía subcutánea o intravenosa) puede acortar de forma transitoria el tiempo de hemorragia en pacientes cirróticos.
- **Antifibrinolíticos:** ácido tranexámico y aminocaproico. Aunque no existen estudios prospectivos en estos pacientes, su uso parece recomendable en caso de extracciones dentarias y como hemostático local en caso de gingivorragias o epixtasis.
- **Complejo protrombínico:** únicamente se emplea en casos de emergencia vital por su potencial efecto trombogénico, aunque con los nuevos preparados, carentes de factores activados, este riesgo ha disminuido notablemente. El uso

de factor VII recombinante activo posiblemente tendrá un papel terapéutico ante episodios hemorrágicos graves, como es el sangrado incontrolado de varices esofágicas o la infrecuente situación de una grave hemorragia tras una extracción dentaria. Por el contrario, actualmente no existe información suficiente que avale su uso como medida profiláctica.

Las principales medidas terapéuticas están resumidas en la tabla I.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

La CID es un trastorno debido a la activación del sistema hemostático en respuesta a una lesión. Dicha activación da lugar a la producción de trombina, lo que provoca la aparición del coágulo de fibrina, el consumo de plaquetas y microtrombosis, y la activación del sistema fibrinolítico con la generación de plasmina, lo que puede originar trastornos hemorrágicos.

Tabla I. Medidas terapéuticas habitualmente utilizadas en la prevención y tratamiento de las diátesis hemorrágicas de la hepatopatía

- Vitamina K
- Hemoderivados:
 - Plasma
 - Concentrados plasmáticos de factores de coagulación
 - Hemostáticos de uso tópico
- Antifibrinolíticos:
 - Ácido e-aminocaproico
 - Ácido tranexámico
 - Aprotinina
- Desmopresina 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP)
- Complejo protrombínico y factor VII activado recombinante
- Modificadores del tono vascular

Patogenia

La fisiopatología de la CID es compleja. La formación de fibrina es consecuencia directa de un exceso de generación de trombina, junto con una depresión de los sistemas anticoagulantes naturales y un defecto en la retirada de la fibrina por alteración de la fibrinólisis. Paralelamente, el consumo de anticoagulantes naturales (proteínas C y S y antitrombina) exagera todavía más el proceso coagulativo. La activación de la fibrinólisis con liberación del t PA intenta eliminar la fibrina que se está generando, pero ésta se ve contrarrestada por el aumento en la secreción de inhibidor del t PA (PAI-1) (fig. 1).

Factores desencadenantes

Los principales mecanismos que dan lugar a un cuadro de coagulopatía de consumo son:

- *Aumento en la expresión de factor tisular (FT) a nivel de mono-*

citós y células endoteliales. Este aumento de FT está inducido principalmente por la interleucina (IL) 6 y el factor de necrosis tisular alfa (TNF- α) originado por una respuesta inflamatoria sistémica. Ocurre en los casos de sepsis o en su forma más grave, que es el shock séptico. Tanto las infecciones por gérmenes gramnegativos, gracias a las endotoxinas, como las de gérmenes grampositivos por los mucopolisacáridos de su membrana pueden desencadenar una respuesta inflamatoria generalizada que, como hemos visto, es capaz de activar a través del TNF- α y de la IL-6 el sistema de la coagulación. Es la causa más frecuente.

- *Exposición de FT, ya sea por traumatismos (sobre todo a nivel encefálico), grandes quemados o patología obstétrica (preeclampsia, eclampsia, retención fetal, embolia de líquido amniótico, desprendimiento prematuro de placenta).*

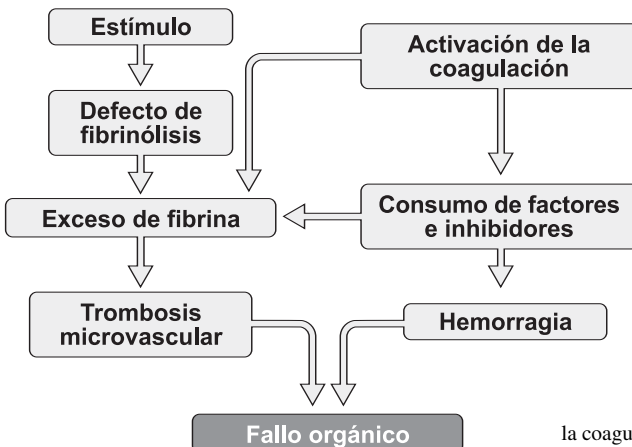


Fig. 1. Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.

- **Neoplasias:** muchos tumores sólidos expresan FT, además de inducir la expresión del mismo a nivel monocitario. Otros tumores (de mama, de pulmón, colorrectal) producen sustancias procoagulantes que activan directamente el factor X. El cuadro mejor caracterizado es el de la leucemia aguda promielocítica, en la que coexiste una activación de la coagulación junto con una hiperfibrinólisis por liberación de t PA y de activador del plasminógeno urocinasa (u-PA) por parte de las células leucémicas.
- **Formas localizadas:** hemangiomas gigantes o síndrome de Kassarbach-Merritt, grandes aneurismas a nivel aórtico, etc.

Clínica

Además de las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad responsable, la principal manifestación clínica que acompaña a la CID es, paradójicamente, la hemorragia, debida al consumo de los factores que intervienen en la coagulación. La mayoría de los pacien-

tes presentan hemorragias mucosas y cutáneas de localizaciones variadas (generalmente en los lugares de punción venosa, incisiones quirúrgicas, etc.) (fig. 2). Con menos frecuencia presentan sintomatología trombótica, como acrocianosis o incluso gangrena en los dedos, los genitales y la nariz, zonas en las que existe una reducción del flujo sanguíneo secundaria a vasoespasmos o microtrombosis.

Trastornos asociados

Entre los trastornos que se asocian a CID debemos señalar:

- **Infecciones:** sobre todo las de gérmenes gramnegativos, debido a la liberación de endotoxinas que dañan el endotelio vascular y aumentan la expresión de FT en células endoteliales y monocitos. Una forma grave de CID se observa en las sepsis meningocócicas con hemorragias diseminadas, incluso en las glándulas suprarrenales, que produce shock y, generalmente, muerte. A esta entidad se la conoce como "síndrome de Waterhouse-Friederichsen". El tratamiento

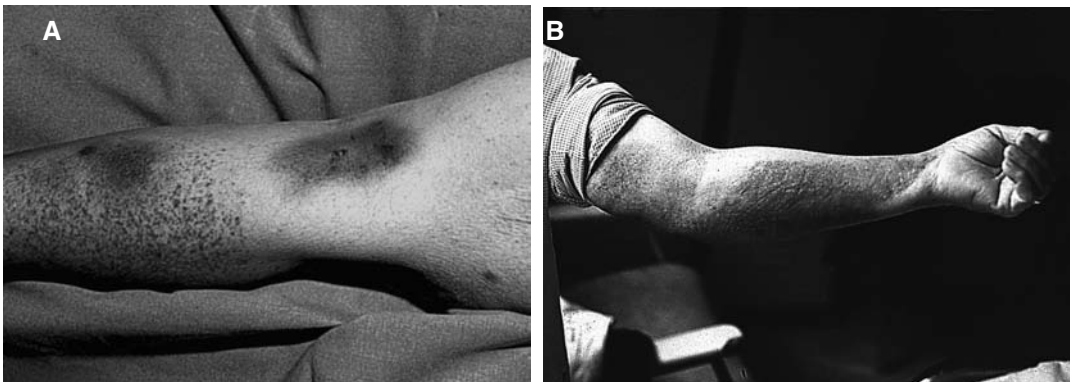


Fig. 2. Coagulación intravascular diseminada. A. Se aprecia púrpura petequeal y equimosis. B. Gran hematoma espontáneo.

de la CID en las infecciones consiste en la administración del antibiótico adecuado y en la corrección de los desequilibrios ácido-base e hidroelectrolíticos.

- **Neoplasias:** fundamentalmente los carcinomas secretores (páncreas, próstata, estómago, etc.) y la leucemia de promielocitos. La patogenia es compleja, pero parece desempeñar un importante papel la liberación de material tromboplastínico por parte de las células neoplásicas. El síndrome de Trousseau es una enfermedad paraneoplásica de origen desconocido, caracterizada por la aparición de tromboflebitis asociada a neoplasia de pulmón o páncreas.
- **Trastornos obstétricos:** las complicaciones obstétricas asociadas con más frecuencia a CID son el desprendimiento prematuro de placenta, la placenta previa, el embolismo de líquido amniótico, la retención de feto muerto y los trastornos hipertensivos, tales como preeclampsia y eclampsia. Además, los abortos provocados por infusión de suero salino hipertónico y los sépticos pueden acompañarse de CID. La causa parece ser debida a liberación de material tromboplastínico en el torrente circulatorio.
- **Shock y traumatismos:** el origen es complejo, asociándose hipoxia, hipertensión, acidosis y, en el caso de shock traumático, la liberación de material tromboplastínico por los tejidos dañados.
- **Veneno de serpiente:** la mayoría de las serpientes venenosas tienen actividad procoagulante en sus venenos.
- **Síndrome hemolítico urémico y púrpura trombótica trombocito-**

pénica: ya hemos hecho referencia anteriormente a estos cuadros (véase capítulo 27).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de CID es consecuencia directa de su fisiopatología:

- Consumo de los factores de la coagulación, lo cual da lugar a un alargamiento de los tiempos de coagulación (TP y TTPA).
- Trombocitopenia secundaria al consumo plaquetario.
- Fibrinógeno: se encuentra elevado al inicio, ya que actúa como reactante de fase aguda para, finalmente, si el cuadro se prolonga en el tiempo, ver reducidos sus niveles.
- Aumento del dímero D, como consecuencia de la generación y lisis de la fibrina.
- Descenso de antirombina, y de las proteína C y S.
- Aumento del PAI-1.

Tratamiento

La principal maniobra terapéutica consiste en corregir la causa que está originando la CID. En segundo lugar, es necesario hacer un tratamiento de soporte para paliar los dos síntomas principales: la hemorragia y la trombosis. Principalmente, se realiza un tratamiento sustitutivo con plasma fresco congelado para reponer los factores de la coagulación y concentrados de plaquetas. En ciertos ensayos, el uso de proteína C recombinante ha mostrado una reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis grave, pero los mecanismos de actuación aún no están totalmente aclarados. Por otra parte,

el uso de heparina para paliar los fenómenos trombóticos es más que controvertido, ya que paralelamente aumenta los fenómenos hemorrágicos.

ANTICOAGULANTES CIRCULANTES

Son anticuerpos dirigidos contra determinados factores de la coagulación. Los más comunes se dirigen contra los factores VIII, IX, V y XIII. A diferencia de lo que ocurre cuando se produce un déficit de factor, cuando existe un inhibidor plasmático, las pruebas de coagulación que se hallan alteradas no se corrigen al mezclar plasma del paciente con otro normal.

Inhibidores del factor VIII

Se observan en el 20-35% de los hemofílicos que han recibido tratamiento. El inhibidor se dirige contra la parte coagulable del factor VIII, aunque también se han descrito contra el factor de von Willebrand. El anticuerpo suele pertenecer a la subclase inmunoglobulina (Ig) G (véase capítulo 28).

En otras ocasiones, estos anticuerpos pueden aparecer en pacientes sin hemofilia. Es una enfermedad grave pero afortunadamente poco frecuente, que afecta a 1/10⁶ habitantes. Aparece en torno a los 50 años y afecta a ambos sexos por igual, aunque en el 13% de los casos es secundario al embarazo. En más de un tercio de los casos es idiopático. El anticuerpo o inhibidor es de tipo IgG y se dirige contra los dominios A2 y C2 del factor VIII. La causa más frecuente es la asociación de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad inflamatoria intestinal), que corresponde al

50% de los casos. Otras causas son enfermedad obstétrica, fármacos como la penicilina, las sulfamidas, etc.

El curso clínico es variable, pero no suele asociarse a hemorragias graves. Hasta en un tercio de los casos, el cuadro remite de forma espontánea (sobre todo en aquéllos asociados al embarazo o a fármacos). El tratamiento consiste, en primer lugar, en detener la hemorragia y, en segundo lugar, inhibir la síntesis del anticuerpo. Para el primer objetivo se puede administrar factor VIII, factor VII recombinante activo o complejo protrombínico. Para la erradicación del inhibidor se utiliza tratamiento inmunosupresor.

En otras ocasiones, puede aparecer una enfermedad de von Willebrand adquirida, la cual se asocia a trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos, o a neoplasias. Desde el punto de vista analítico, es muy similar a la congénita.

Anticuerpos antifosfolípidos

En determinadas situaciones clínicas se ha descrito la presencia de anticuerpos con actividad antifosfolípido que suelen cursar con prolongación del TTPA, y que curiosamente no presenta una tendencia hemorrágica, sino que más bien se asocia a un mayor riesgo trombótico. Este tipo de anticuerpos se han descrito preferentemente en pacientes con LES y en otras conectivopatías, pero también se ha encontrado tras exposición a fármacos, después de infecciones, especialmente víricas, en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), síndromes linfoproliferativos y en individuos aparentemente sanos.

El anticoagulante lúpico engloba una serie de Ig caracterizadas por la

capacidad de prolongar los test de coagulación dependientes de fosfolípidos, que no se corrigen al añadir plasma normal pero sí con el aporte de un exceso de fosfolípidos. Los anticuerpos antifosfolípidos son una heterogénea categoría de Ig, capaces de unirse a complejos proteína-fosfolípido inmovilizados en superficies en fase sólida y que se detectan mediante técnicas de enzimo inmunoensayo. Entre los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran los anticuerpos anticardiolipina, anti- β 2-glicoproteína I, antifosfatidilserina y antiprotrombina.

El síndrome antifosfolípido es un trastorno autoinmune caracterizado por trombopenia y por la presencia de

anticuerpos antifosfolípido que cursa con trombosis vascular y abortos de repetición (tabla II).

Los pacientes con síndrome antifosfolípido y manifestaciones trombóticas habitualmente son tratados con anticoagulantes orales (acenocumarol o warfarina), para conseguir un cociente internacional normalizado (INR) entre 2 y 3, rango que se mantendrá en caso de recidivas con carácter indefinido. En el caso de la enfermedad gestacional, actualmente el embarazo de estas pacientes se maneja con dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular y ácido acetilsalicílico en dosis bajas (80-100 mg/día).

Tabla II. Resumen de los criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido*

Criterios clínicos

- Trombosis vascular:
 - Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos (sin vasculitis)
- Enfermedad gestacional:
 - Una o más muertes fetales (>10.^a semana) con morfología fetal normal (ecografía o examen directo)
 - Uno o más prematuros (<34.^a semana) por eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria
 - Tres o más abortos espontáneos (<10.^a semana) consecutivos con exclusión de otras causas

Criterios biológicos

- Anticoagulante lúpico:
 - En dos o más ocasiones, separadas 12 semanas
 - Anticuerpos anticardiolipina inmunoglobulina (Ig) G o IgM
 - Títulos altos/medios en más de dos determinaciones separadas al menos 12 semanas con ELISA estandarizado
 - Anti- β 2-glicoproteína I IgG o IgM en más de dos determinaciones separadas 12 semanas con ELISA estandarizado

ELISA: análisis de inmunoabsorción ligada a las enzimas.

* Para realizar el diagnóstico se necesita la existencia de un criterio clínico y un criterio biológico.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

***Por el Dr. R. Lecumberri,
Dr. E. Rocha**

Introducción. Patogenia. Trombosis arterial. Trombosis venosa. Estado pretrombótico. Tratamiento antitrombótico. Tratamiento trombolítico.

INTRODUCCIÓN

Las trombosis constituyen la causa principal de morbimortalidad en los países occidentales. Desde un punto de vista anatomopatológico, el trombo puede ser considerado como una masa sólida o semisólida, localizada en el interior del sistema vascular y constituida por los diferentes componentes de la sangre. Los trombos pueden localizarse en arterias (trombos arteriales), venas (trombos venosos), en el corazón (trombos cardíacos) o en la microcirculación (microtrombos), observándose diferencias en su estructura y composición según la localización.

PATOGENIA

Tras ser inicialmente interpretado como un episodio puramente local, Virchow fue el primero en proponer en 1856 la existencia de un conjunto de factores que predisponían al desarrollo de los episodios trombóticos, aal señalar la clásica tríada causal: anomalías de la pared vascular, modificaciones del

flujo sanguíneo y alteraciones de los componentes de la sangre. Estas tres vertientes continúan vigentes hoy en día y sirven como base para el estudio de la trombogénesis.

- *Alteración del endotelio:* es uno de los mecanismos fisiológicos inductores de la agregabilidad plaquetaria y de la activación de la coagulación. En nuestro medio, la causa más frecuente de lesión endotelial es la arteriosclerosis, enfermedad bajo la que subyacen varios factores predisponentes como el tabaco, la hipertensión, las dislipemias, la obesidad, la diabetes, etc.
- *Enlentecimiento de la circulación:* el enlentecimiento de la circulación, o estasis sanguíneo, es, junto con la hipercoagulabilidad, más propio de la trombosis venosa que de la arterial. Origina una disminución de la solubilidad de determinadas proteínas, lo que favorece su activación y la consiguiente formación de fibrina.

- *Alteraciones de los componentes de la sangre:* las alteraciones cuantitativas y/o cualitativas de las proteínas de la coagulación y de la fibrinólisis pueden favorecer la aparición de episodios trombóticos. Los inhibidores de la coagulación son los factores implicados más directamente en el desarrollo de trombosis, de tal manera que una disminución de su actividad es responsable de buena parte de los casos de trombofilia hereditaria.

TROMBOSIS ARTERIAL

La trombosis arterial consiste en la presencia de trombos en el interior de una arteria a que ocluyen de forma total o parcial la luz del vaso. Las manifestaciones clínicas de la trombosis arterial son consecuencia de la isquemia producida en la región anatómica irrigada por la arteria obstruida, y su intensidad depende del grado de obstrucción arterial y de su velocidad de instauración. La liberación de fragmentos del trombo puede dar lugar a episodios de embolias distales (fig. 1).

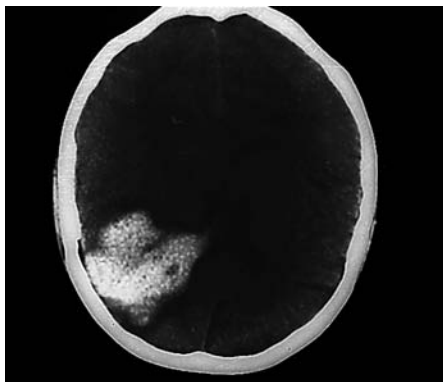


Fig. 1. Embolia cerebral (tomografía computarizada).

Existe una amplia gama de factores predisponentes a trombosis arterial, entre los que figuran: ateromatosis, traumatismos, conectivopatías, hipertensión arterial, ingesta de anticonceptivos orales y otros tratamientos hormonales, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, sexo masculino y edad avanzada. De todas ellas, la más importante actualmente es la ateromatosis, ya que, aparte de ser un trastorno muy frecuente, existe una marcada relación entre la gravedad del ateroma y la incidencia de trombosis.

La placa de ateroma constituye una lesión de la capa íntima de la pared vascular que ocasiona una protrusión de la misma hacia la luz del vaso, con la consiguiente modificación del flujo sanguíneo. Ésta favorece la aparición de una lesión endotelial que pone en contacto el subendotelio con el torrente sanguíneo, lo que provoca la adhesión de las plaquetas al colágeno subendotelial y, en consecuencia, favorece la activación y agregación plaquetarias. Paralelamente a este proceso de activación plaquetaria, debido a la exposición de factor tisular, se activa la cascada de la coagulación, con la consiguiente formación de una malla de fibrina que atrapa los elementos formes de la sangre y activa nuevas plaquetas, dando lugar a la aparición del agregado plaquetario.

El trombo arterial, también llamado "trombo blanco", es de pequeño tamaño, de color blanquecino y se encuentra adherido al endotelio. Histológicamente, se observa la existencia de una lesión endotelial, que deja al descubierto fibras del colágeno subendotelial, al que se han agregado plaquetas, dando lugar a la aparición del llamado "clavo plaquetario". El depósito alternante de placas rojas (hematí-

es englobados en la red de fibrina) y blancas (agregados plaquetarios) hace que este coágulo reciba también el nombre de "trombo mixto".

TROMBOSIS VENOSA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una entidad episódica de carácter multifactorial que surge por la concurrencia en un individuo de uno o más factores precipitantes, no siempre evidentes. Hoy en día conocemos numerosos factores que influyen en el riesgo de trombosis venosa, entre los que destacan la edad avanzada, la inmovilización, el cáncer, el embarazo y puerperio, la obesidad, los trastornos varicosos, el consumo de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, viajes de larga distancia, etc.

El trombo venoso, al contrario que el arterial, es de color rojizo. Su aparición no es secundaria a una lesión endotelial sino más bien al enlentecimiento de la circulación, fundamentalmente en la zona de las cúpulas de las válvulas venosas. Este estasis venoso desencadena una disminución de la solubilidad de factores procoagulantes, lo que permite la formación del coágulo de fibrina. El depósito inicial de fibrina favorece la agregación plaquetaria y su consiguiente activación. Histológicamente, presenta una estructura laminar en la que los elementos formes se van agregando de forma progresiva. Esta acumulación de elementos formes justifica el gran tamaño que pueden llegar a alcanzar, así como su color rojizo, debido fundamentalmente al depósito de hematíes. El trombo venoso no se adhiere al endotelio y está formado por una cabeza, un cuerpo y una cola que flota en el torrente circulatorio,

con el consiguiente riesgo de soltarse y producir una embolia.

La ETE presenta dos posibles manifestaciones clínicas: la trombosis venosa profunda (TVP), lo más frecuente afectando a las extremidades inferiores, y la embolia pulmonar (EP). Los pacientes con TVP presentan una clínica poco específica, caracterizada por dolor y «empastamiento» a la palpación en la extremidad afectada. La liberación de parte del coágulo en el torrente circulatorio puede dar lugar a episodios de EP, que pueden llegar a comprometer la vida de los pacientes. Las manifestaciones clínicas de la EP también son inespecíficas, incluyendo disnea (típicamente de origen brusco), dolor costal o esputos hemoptoicos.

Debido a la escasa especificidad de los signos y síntomas de la ETE, ésta siempre se debe confirmar mediante pruebas objetivas. Hoy en día las pruebas de primera elección para el diagnóstico de la TVP y la EP son la ecografía Doppler y la angiografía por tomografía computarizada, respectivamente (fig. 2).

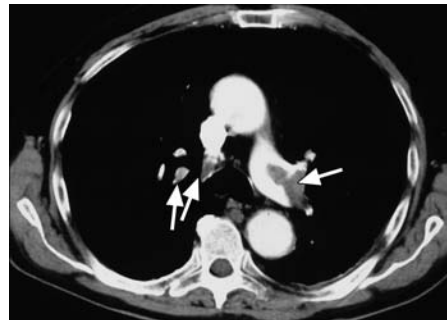


Fig. 2. Angiografía por tomografía computarizada torácica que muestra una embolia pulmonar bilateral en ambos troncos principales (flechas).

ESTADO PRETROMBÓTICO

Un estado de hipercoagulabilidad se define como aquella situación anormal de la sangre circulante en la que se requiere, en comparación con el estado normal, un menor estímulo para provocar la aparición de trombosis.

Una forma sencilla de clasificar los estados trombofílicos (tabla I) es la división en primarios (hereditarios o adquiridos), producidos por anomalías en el propio sistema homeostático, y secundarios, los asociados a diversos procesos clínicos en los que se sabe que la interacción de mecanismos patogénicos complejos da lugar a una situación en la que existe riesgo evidente de que se produzcan complicaciones trombóticas (por ejemplo, embarazo y puerperio, intervenciones quirúrgicas, síndrome nefrótico, síndromes mieloproliferativos, hiperviscosidad plasmática, etc.).

Estados de hipercoagulabilidad primaria. Trombofilia hereditaria

El término "trombofilia hereditaria" se aplica cuando la tendencia a padecer episodios tromboembólicos está determinada por causas genéticas. En el campo de la genética molecular de la trombofilia se han conseguido notables avances en los últimos años, con la identificación y caracterización de mutaciones u otras alteraciones de distintos genes implicados en la generación de un estado pretrombótico (tabla II). Hoy en día, la trombofilia se considera un trastorno de carácter multigénico en la que la expresión clínica depende de las interacciones que se establezcan entre múltiples genes. Además, las alteraciones genéticas en uno o más genes en muchas ocasiones no son suficientes por sí mismas para provocar un episodio trombótico, y la

Tabla I. Clasificación de los estados de hipercoagulabilidad

Trombofilia primaria

- Hereditaria
 - Déficit de antitrombina
 - Déficit de proteína C
 - Déficit de proteína S
 - Factor V Leiden
 - Mutación G20210A de la protrombina
- Adquirida
 - Anticuerpos antifosfolípido
- Origen mixto
 - Hiperhomocisteinemia
 - Niveles plasmáticos elevados de factores VIII, IX y XI
 - Resistencia a la proteína C activada no asociada a factor V Leiden

Trombofilia secundaria: cáncer, embarazo/puerperio, procesos médicos agudos, cirugías, etc.

Tabla II. Prevalencia de trombofilia hereditaria en pacientes con episodios tromboembólicos

Alteración	Prevalencia (%)
Déficiencia de antitrombina	0,5-1
Deficiencia de proteína C	1,5-3
Deficiencia de proteína S	1-2
Resistencia de proteína C activada (factor V Leiden)	11-20
Mutación G20210A protrombina	6-10
TOTAL	20-36

aparición de trombosis está vinculada a un estímulo trombogénico ambiental concomitante (fig. 3). Un ejemplo de especial interacción entre gen y ambiente en esta enfermedad es el sinergismo entre consumo de anticonceptivos orales y algunas alteraciones trombofílicas, como el factor V Leiden, que aumenta de 30 a 50 veces el riesgo de trombosis.

Clínicamente, los estados de hipercoagulabilidad primaria vienen definidos por la localización trombótica, preferentemente en el territorio venoso

de las extremidades inferiores, aunque también puedan aparecer en otras áreas poco frecuentes como la región portomesentérica o los senos venosos cerebrales. En más de la mitad de los casos de trombofilia primaria, la aparición del primer episodio trombótico se produce antes de los 45 años de edad. Otras características clínicas de la trombofilia primaria son el aumento en la incidencia de recurrencias trombóticas, así como la existencia de una historia familiar relevante de episodios trombóticos (tabla III).

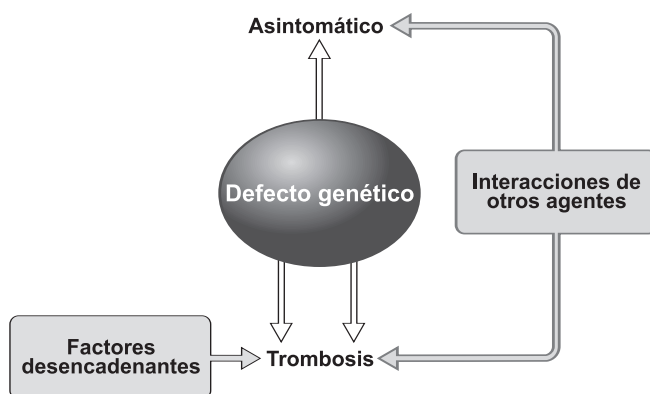


Fig. 3. Patogenia de la trombofilia primaria.

Tabla III. Características clínicas de la trombofilia hereditaria

- Edad joven (<45 años)
- Presentación en áreas infrecuentes (mesentérica, senos venosos cerebrales, etc.)
- Alta frecuencia de episodios recurrentes
- Historia familiar de enfermedad tromboembólica venosa
- Necrosis cutánea al iniciar tratamiento con dicumarínicos (déficit de proteína C o S)
- Trombosis o púrpura fulminante neonatal (déficit de proteína C o S)

El tratamiento de algunos pacientes con trombofilia primaria puede resultar controvertido. En general, se acepta que el individuo afecto de trombofilia, sin factores de riesgo adicionales que presente su primer episodio trombótico, debe seguir una pauta temporal de tratamiento anticoagulante convencional. En aquéllos con hipercoagulabilidad primaria que han padecido más de un episodio trombótico debe considerarse la anticoagulación indefinida. Los pacientes portadores asintomáticos de una alteración no necesitan tratamiento, salvo que concurren situaciones clínicas de riesgo como cirugía, embarazo y puerperio, en cuyo caso deben instaurarse las oportunas medidas (mecánicas y/o farmacológicas) de profilaxis antitrombótica (tabla IV).

Deficiencia de proteínas inhibidoras de la coagulación: antitrombina, y proteínas C y S

Deficiencia de antitrombina

La antitrombina (AT) es una alfa-2-globulina de síntesis hepática, que ejerce una importante función como regulador fisiológico de la formación de fibrina, mediante la inactivación de los factores XII_a, XI_a, IX_a, X_a y II_a y plas-

mina (fig. 4). Dicha función inhibitoria se ve especialmente potenciada en presencia de proteoglicanos de la pared vascular y de heparina. La prevalencia de la deficiencia congénita de AT en la población general es baja, oscilando en diversos estudios entre el 0,02% y el 0,4%, mientras que se aproxima al 1% en pacientes no seleccionados con ETEV. La transmisión de la deficiencia de AT es generalmente autosómica dominante y la mayoría de los afectados son heterocigotos, con niveles de AT entre el 40% y el 70%, siendo muy raros los casos homocigotos. La existencia de una deficiencia de AT multiplica hasta por 50 veces el riesgo de ETEV frente a los individuos sin esta deficiencia, aunque la expresividad clínica es heterogénea en función del defecto molecular.

Se distinguen dos tipos de deficiencia de AT. El tipo 1 se caracteriza por un descenso tanto de la actividad funcional como de los niveles antigénicos, como consecuencia de una disminución en la síntesis de la proteína, y se asocia a un mayor riesgo trombótico. El tipo 2, menos frecuente, se caracteriza por una reducción en la actividad funcional con normalidad de los niveles antigénicos. El tipo 2 se subdivide a su vez en tres subtipos en función de la localización del defecto: lugar de unión de la heparina, sitio reactivo o ambos.

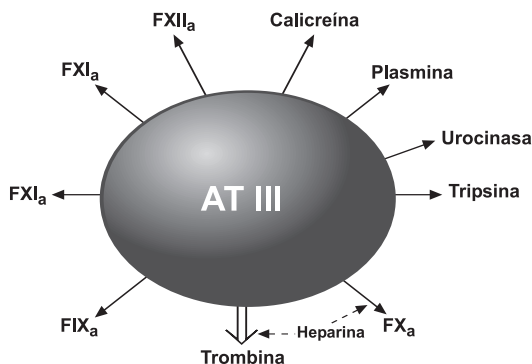


Fig. 4. Factores inhibidos por la acción de la antitrombina (AT).

El tratamiento de estos sujetos con anticoagulación es similar al de cualquier otro estado trombofílico (tabla IV). En las deficiencias de tipo 2 se han descrito casos de resistencia a la heparina, teniendo que controlarse la actividad funcional de la AT. En caso de resistencia a heparina, en situaciones clínicas como el parto y procedimientos quirúrgicos, la administración de concentrados de AT puede ser beneficiosa, siendo una pauta orientativa de tratamiento la aplicación de 50 unidades/kg.

Deficiencia de proteína C

La proteína C (PC) es una glicoproteína dependiente de vitamina K de sín-

tesis hepática. La PC es activada por el complejo trombina-trombomodulina en la superficie endotelial. La PC activada (PCa) degrada proteolíticamente los factores V_a y $VIII_a$, precisando la presencia de la proteína S (PS) como cofactor. La prevalencia del déficit de PC en la población general oscila entre 1:200 y 1:700, y en pacientes con trombosis venosa no seleccionados es del 3%. El déficit de PC se asocia a una elevación del riesgo de trombosis de entre 2 y 6 veces. La incidencia de homocigosidad es de 1 por cada 500.000 individuos. En este último caso, se desarrolla un cuadro grave a la pocas horas del nacimiento, conocido como "púrpura neonatal fulminante", que cursa con trombosis en la microcirculación y coagulación intravas-

Tabla IV. Normas generales de profilaxis y tratamiento de la trombofilia

- Primer episodio de ETEV: tratamiento convencional (heparina y anticoagulantes orales)
- Episodio recidivante o primer episodio de localización atípica (mesentérica o cerebrovascular): debe plantearse la anticoagulación permanente
- Situación de riesgo (embarazo, cirugía): realizar siempre profilaxis antitrombótica (heparina), independientemente de los antecedentes de ETEV
- Contraindicación de ingesta de anticonceptivos orales

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

cular diseminada (CID). El tratamiento urgente con concentrados de PC o plasma es crítico tras el diagnóstico.

Desde el punto de vista fenotípico, se pueden distinguir dos tipos de deficiencia de PC: el tipo 1, caracterizado por un descenso tanto en la actividad funcional como en los niveles antigénicos, y el tipo 2, en el que la baja actividad funcional contrasta con niveles antigénicos normales, como expresión de la existencia de una molécula anormal. La deficiencia de PC se transmite generalmente de modo autosómico dominante, si bien algunos estudios en homocigotos sugieren que algunos defectos pueden transmitirse con un patrón autosómico recesivo.

Un dato relevante en estos pacientes es la posibilidad de desarrollar episodios de necrosis cutánea al comenzar la terapia anticoagulante con dicumarínicos, debido a una mayor disminución de los niveles de PC (fig. 5). En estos casos, debe interrumpirse el tratamiento anticoagulante oral, administrar vitamina K e iniciar anticoagulación con dosis terapéuticas de heparina. La clínica y las recomendaciones terapéuticas son superponibles a las definidas previamente para los estados de trombofilia.

Deficiencia de proteína S

La PS es una glicoproteína dependiente de la vitamina K, cuya función es actuar como cofactor de la PC en la degradación de los factores V_a y VIII_a. La PS circula en forma libre en un 40%, y el resto, unida a la fracción C4b del complemento, la cual es inactiva como cofactor de la PC. La prevalencia de la deficiencia de PS en la población general no se conoce con exactitud, mientras que en pacientes con trombosis no seleccionados es del 1-2%. La evidencia sobre el riesgo trombótico inherente a la deficiencia de PS parece menor que para la PC, si bien este riesgo no está claramente cuantificado. El déficit de PS es considerado como un defecto hereditario con un patrón autosómico dominante.

Se distinguen tres tipos distintos de déficit de PS: el tipo 1, caracterizado por una disminución de la concentración antigénica de PS total y libre y de la actividad funcional; el tipo 2, con niveles antigénicos normales de PS total y libre, y caracterizado por una reducción de la actividad funcional; y el tipo 3, caracterizado por niveles normales de PS antigénica total y una dis-



Fig. 5. Fenómenos de necrosis dérmica en un paciente con deficiencia de proteína C en tratamiento con dicumarínicos.

minución tanto de la PS libre como de la actividad funcional.

La clínica trombotica asociada a la deficiencia de PS presenta características similares a las ya descritas de la de PC.

Las recomendaciones profilácticas y terapéuticas son coincidentes con el déficit de PC, pero hay que tener presente la no disponibilidad de concentrados de PS. En caso de deficiencia grave o de aparición de necrosis dérmica o púrpura fulminante puede utilizarse plasma fresco.

Resistencia a la proteína C activada/factor V Leiden

Mediante el estudio de los inhibidores naturales de la coagulación (AT, PC, PS) es posible encontrar un factor de riesgo genético en un número reducido (aproximadamente el 5-6%) de pacientes con ETEV. En 1993 se describió el fenómeno de la resistencia a la PCa (RPCa) estudiando el plasma de pacientes con historia de ETEV. En algunos de estos casos, la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) tras la adición de PCa era menor que en sujetos normales sin trombosis.

Un año más tarde, se demostró que la alteración responsable de más del 90% de los casos de RPCa es una sustitución del aminoácido 506 de la molécula del factor V (glutamina en lugar de arginina). Esta sustitución es consecuencia de una mutación puntual (guanina por adenina) en el nucleótido 1691 del gen del factor V, mutación que fue denominada "factor V Leiden".

El factor V Leiden es la causa más frecuente de trombofilia hereditaria en la raza caucásica. La PCa inactiva al factor V activado mediante una proteólisis

ordenada. La sustitución de arginina por glutamina en la posición 506 del factor V condiciona una resistencia a la acción proteolítica de la PCa. La transmisión del factor V Leiden es de carácter autosómico dominante y su prevalencia varía considerablemente en función de la raza, frecuente en la caucásica (2-7%), y prácticamente ausente en la negra africana o en Extremo Oriente. En España, la prevalencia en la población general es aproximadamente del 3%, y en pacientes con ETEV supera el 15%. La presencia del factor V Leiden aumenta el riesgo de padecer trombosis venosa de tres a cinco veces en portadores heterocigotos, y es mucho mayor en el caso de portadores homocigotos de la mutación. Resulta especialmente evidente en el caso del factor V Leiden la importancia de las interacciones gen-gen y gen-ambiente. Se ha observado un efecto sinérgico sobre el riesgo de trombosis en el caso de la asociación del factor V Leiden con otros factores de riesgo congénitos, como la mutación G20210A de la protrombina, y adquiridos, como el consumo de anticonceptivos orales. Esta última asociación aumenta el riesgo de TEV hasta 50 veces con respecto a la población general.

Las manifestaciones clínicas, la profilaxis y el tratamiento de la RPCa son las mismas que para el resto de estados de trombofilia primaria.

Aunque la causa más frecuente de RPCa es la presencia del factor V Leiden, en ocasiones es posible encontrarlos ante un paciente con RPCa en ausencia de dicha mutación. Esta RPCa no causada por el factor V Leiden puede ser de origen genético o adquirido. Entre las causas adquiridas de RPCa, las mejor conocidas son el embarazo, el consumo de anticonceptivos orales o algunos tumores como, por ejemplo, el mieloma múltiple.

Mutación G20210A de la protrombina

Esta mutación, descrita por primera vez en 1996, consiste en una sustitución (guanina por adenina) del nucleótido 20210, que se encuentra en la región 3' no traducida del gen de la protrombina. La variante 20210A se ha asociado a la presencia de mayores niveles de protrombina en plasma, que pueden ser responsables de un aumento del riesgo trombótico, aunque el mecanismo exacto aún no ha sido completamente aclarado. En cualquier caso, los portadores heterocigotos de la mutación tienen un riesgo de padecer un episodio de ETEV tres veces mayor que los no portadores. La prevalencia de la mutación varía nuevamente en función de la raza y del origen geográfico, oscilando entre el 0,5% y el 4% (en España la prevalencia en la población general es del 3,5%), mientras que en los pacientes con ETEV es del 5% al 15%.

El diagnóstico del factor V Leiden y la mutación 20210A de la protrombina se realiza mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permiten saber si un paciente es portador de dichas mutaciones en pocas horas (fig. 6).

Otros factores de riesgo de posible origen genético

Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un producto intermedio del metabolismo de la metionina, y se ha demostrado que incrementos leves-moderados en sus niveles plasmáticos constituyen un factor de riesgo trombótico (tanto en el territorio venoso como en el arterial). El mecanismo por el que la hiperhomocisteinemia contribuye al riesgo trombótico no ha sido del todo aclarado, aunque se ha descrito una acción citotóxica sobre el endotelio vascular. Es posible encontrar niveles plasmáticos elevados de homocisteína en aproximadamente el 5% de la población general. Dichos niveles están influenciados por factores tanto ambientales como genéticos. Dentro de los ambientales el más importante es la deficiencia de folatos y vitaminas B6 o B12 (cofactores en el metabolismo de homocisteína). Entre los factores genéticos destaca un polimorfismo genético en una enzima que participa en el metabolismo de la metionina: la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Una mutación puntual (citosina por timina) en el nucleóti-

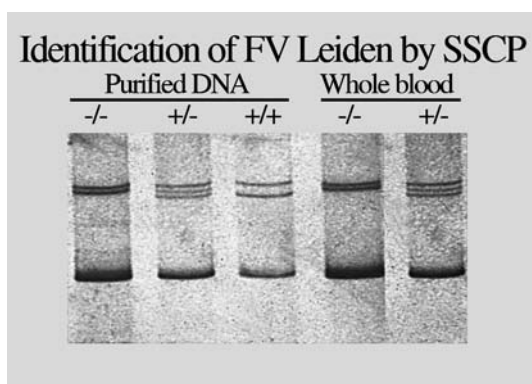


Fig. 6. Técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que demuestra la anomalía molecular del factor V Leiden.
(Por cortesía del profesor Javier Corral. Departamento de Medicina. Universidad de Murcia.)

do 677 del gen de la MTHFR condiciona una termolabilidad de la enzima, de forma que a 37 °C su actividad es un 50% menor que la de la variante normal. Sin embargo, la posible asociación de este polimorfismo de la MTHFR con el riesgo de ETEV es más que dudoso, limitándose en todo caso a los portadores homocigotos del mismo, especialmente en casos de deficiencia vitamínica concomitante.

Niveles plasmáticos de factores de la coagulación

Los niveles elevados de factor VIII coagulante constituyen un factor de riesgo de ETEV recientemente identificado. Los niveles plasmáticos elevados están presentes en el 10% de la población general y en el 25% de los pacientes con trombosis venosa. Además, los niveles elevados de factor VIII son también un factor de riesgo de recurrencia trombótica. El principal determinante de los niveles plasmáticos de factor VIII es el grupo sanguíneo (más elevados en personas con grupo distinto al 0). Sin embargo, la agregación familiar persiste después de ajustar el efecto del grupo sanguíneo, por lo que deben existir otros factores genéticos, aún no identificados, implicados en la regulación de la concentración plasmática del factor VIII que expliquen la tendencia familiar a presentar niveles plasmáticos elevados de dicho factor.

Por otra parte, también los niveles elevados de otros factores de la coagulación como el fibrinógeno, los factores IX o XI, o el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) parecen asociarse a un aumento del riesgo de ETEV, si bien los resultados en diversos estudios no han sido uniformes. Por tanto, se requieren nue-

vos estudios que confirmen el papel de estos factores en el desarrollo de ETEV. También se ha descrito cierto incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos en pacientes con deficiencia del factor XII, así como en algunos casos de disfibrinogenemia congénita, en los que la anomalía de la molécula de fibrinógeno favorecería el desarrollo de episodios trombóticos en lugar de diátesis hemorrágica.

Anticuerpos antifosfolípido

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF) están dirigidos frente al complejo formado por fosfolípidos aniónicos y determinadas proteínas. Los de mayor interés clínico son los anticuerpos anticardiolipina, anti-beta-2-glicoproteína y el anticoagulante lúpico. A diferencia de las alteraciones anteriores, de carácter hereditario, los AAF constituyen una causa de trombofilia primaria adquirida

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la asociación de episodios trombóticos (tanto arteriales como venosos), abortos de repetición, trombopenia y presencia de AAF. Se distingue entre SAF primario y secundario, este último cuando se asocia a otras enfermedades, la más frecuente el lupus eritematoso sistémico. La presencia de AAF, independientemente de la existencia o no de enfermedad asociada, supone un aumento del riesgo de trombosis. Algunos estudios han sugerido que este riesgo llega a multiplicarse hasta nueve veces. En nuestro país, aproximadamente el 5% de los pacientes diagnosticados de trombosis venosa tienen AAF, mientras que sólo están presentes en el 1-2% de la población sana.

Desde el punto de vista terapéutico, clásicamente se ha venido reco-

mendando tratamiento anticoagulante con carácter indefinido en aquellos pacientes con trombosis venosa o arterial y positividad de AAF a títulos moderados o altos.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Agentes antiplaquetarios (antiagregantes)

Se utilizan primariamente en la trombosis arterial. La complicación más importante del tratamiento antiagregante es el sangrado, especialmente si se administran en combinación con fármacos anticoagulantes. El efecto de los antiagregantes plaquetarios persiste durante varios días, por lo que, si aparecen hemorragias, puede estar indicada la transfusión de plaquetas. Los fármacos más empleados son los que se indican a continuación.

Ácido acetilsalicílico

Actúa inhibiendo la acción de la ciclooxigenasa plaquetaria sobre el ácido araquidónico y, en consecuencia, impide la formación de tromboxano A₂. Este efecto se alcanza utilizando dosis pequeñas (incluso de 100 mg/día) de ácido acetilsalicílico (AAS). Éste se utiliza en las siguientes circunstancias:

- En la prevención del infarto de miocardio.
- En la prevención de oclusión de arterias coronarias tras la realización de una angioplastia.
- Para evitar la formación de trombos en prótesis valvulares cardíacas de pacientes que, a pesar del oportuno tratamiento anticoagulante, siguen produciendo trombos.

- Para prevenir la aparición de nuevos episodios y, más importante, para evitar el desarrollo de un accidente cerebrovascular agudo en pacientes con episodios de isquemia cerebral transitoria.

Dipiridamol

Actúa inhibiendo la fosfodiesterasa plaquetaria y, al aumentar los niveles de monofosfato de adenosina cíclico de las plaquetas, disminuye su respuesta a los estímulos activadores. Potencia el efecto del AAS, por lo que suele asociarse a éste.

Tienopiridinas: ticlopidina, clopidogrel y prasugel

Inhiben selectivamente la agregación plaquetar inducida por difosfato de adenosina. Aunque constituye una complicación infrecuente, su uso se ha asociado a una mayor incidencia de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).

Antagonistas del receptor plaquetar glicoproteína IIb/IIIa

La glicoproteína (GP) IIb/IIIa constituye la vía final común para la agregación plaquetar, independientemente del estímulo iniciador. Entre los inhibidores de esta GP se encuentran un anticuerpo monoclonal (abciximab) e inhibidores peptídicos y no peptídicos (por ejemplo, tirofibán o eptifibatida), que compiten con el fibrinógeno o el factor de von Willebrand para unirse a dicho receptor plaquetar. La principal indicación de estos antiagregantes son las intervenciones coronarias percutáneas, si bien hay que ser cauto debido al riesgo hemorrágico asociado. Tam-

bién se han descrito casos de trombocitopenia grave con su utilización.

Fármacos anticoagulantes

Las principales indicaciones del tratamiento anticoagulante son:

- Prevención y tratamiento de trombosis venosa o de la EP.
- Prevención y tratamiento de trombos secundarios a trastornos cardiacos (infarto de miocardio transmural anterior, cardiomiopatías, etc.) que se acompañan de fibrilación auricular.
- Prevención de la trombosis en las prótesis valvulares.

Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular

La heparina es un producto orgánico que pertenece al grupo de los proteoglicanos, compuestos formados por una proteína unida a múltiples cadenas de polisacáridos, denominados "glicosaminoglicanos". Su efecto anticoagulante principal es debido a que potencia la actividad de la AT al modificar su estructura tridimensional (fig. 7), convirtiéndola en un rápido inhibidor de la trombina y de otros factores de la coagulación. Por otra parte, la heparina induce la liberación endotelial del inhibidor de

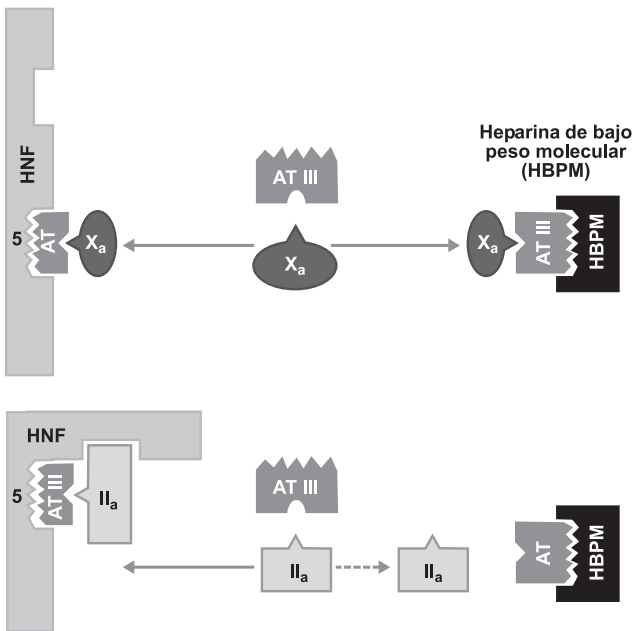


Fig. 7. Acción de la heparina sobre la antitrombina (AT). La heparina produce un cambio conformacional en la AT III que multiplica su acción catalítica. La neutralización de la trombina (IIa) necesita la unión de las tres moléculas, lo que sólo puede ser realizado por la heparina de alto peso molecular (heparina no fraccionada [HNF]). Sin embargo, la neutralización del factor Xa requiere sólo la unión a la AT modificada, lo que se consigue con ambos tipos de heparina.

la vía del factor tisular (TFPI), bloqueando la activación del factor X por parte del complejo factor tisular-factor VII_a.

La heparina interacciona con los residuos lisina de la AT a través de una secuencia específica de cinco azúcares (pentasacárido), distribuidos aleatoriamente a lo largo de su molécula. Una vez ejercida esta acción, la heparina puede desligarse de la AT y volver a utilizarse. Algunas proteínas del plasma, como el factor plaquetario 4 y la GP rica en histidina, compiten con la AT por la heparina y pueden disminuir su acción. Además de su efecto anticoagulante, la heparina inhibe la función plaquetaria, aumenta la permeabilidad vascular, inhibe las reacciones de hipersensibilidad retardada e interviene en la regulación de la angiogénesis.

La heparina no fraccionada (HNF) está comercializada como sal sódica y cálcica. La primera tiene una liberación rápida, mientras que la de sal cálcica es más lenta. Las heparinas comerciales son una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos, cuyo peso molecular varía entre 3.000 y 30.000 daltons, inhibiendo mejor a la trombina las heparinas de alto peso molecular y teniendo una mayor actividad inhibitoria del factor X_a cuanto menor es el peso molecular (fig. 7). La heparina no es eficaz cuando se administra por vía oral, por lo que se debe administrar por vía subcutánea o intravenosa (nunca intramuscular por el riesgo de producir hematomas). La vida media de la HNF en el plasma es de 90 min. Se metaboliza en el hígado y es eliminada parcialmente por el riñón.

Las consecuencias biológicas de la administración de HNF se reflejan en un alargamiento del TTPA con ausencia de aparición del coágulo en el tiempo de

trombina. La administración terapéutica debe buscar el alargamiento entre 1,5-2,5 veces del TTPA. El tiempo de trombina es la mejor prueba para detectar heparina residual en el plasma.

La HNF sódica puede administrarse profilácticamente en dosis bajas para evitar la formación del trombo (5.000 UI/8-12 h), o bien terapéuticamente para evitar el crecimiento de un coágulo ya formado. En el tratamiento de las trombosis, la heparina sódica debe administrarse de manera continua (perfusión). Para ello suele empezarse con un bolo de 5.000 UI y se continúa con 1.250 UI/h. El TTPA debe controlarse a las 4-6 h, ajustando el ritmo de infusión en función de los resultados del mismo, y luego al menos diariamente. En un episodio de ETEV el tratamiento con HNF debe mantenerse durante 7-10 días, tras lo cual se pasa a tratamiento con anticoagulantes orales. En el caso de TVP no complicada, el tratamiento con heparina puede acortarse a 5 días, si se asocian los anticoagulantes orales desde los primeros días, cuando se haya obtenido un cociente internacional normalizado (INR) adecuado.

La HNF se ha visto desplazada por las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), debido a sus ventajosas propiedades farmacocinéticas (tabla V). Las HBPM están formadas por fragmentos de 4.000-6.000 daltons de PM, obtenidos a partir de la HNF por despolimerización. La mayoría de estos fragmentos tienen menos de 18 residuos de azúcares y no son lo suficientemente grandes para unir simultáneamente la trombina y la AT (fig. 7). Sin embargo, poseen el pentasacárido que cataliza la unión de la AT y el factor X_a. Por tanto, las HBPM actúan más selectivamente sobre el factor X_a y producen potencialmente menos

Tabla V. Propiedades de las heparinas de bajo peso molecular en comparación con heparinas no fraccionadas

Propiedades	Consecuencias
Menor unión a proteínas plasmáticas, células endoteliales y macrófagos	Mayor biodisponibilidad Respuesta anticoagulante más predecible Monitorización innecesaria Aclaramiento por vía renal independiente de la dosis Mayor vida media. Posibilidad de una única dosis diaria
Menor unión a plaquetas	Menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina
Menor unión a osteoblastos	Menor incidencia de osteoporosis
Menor formación de complejos heparina-antitrombina-trombina	Aumento de ratio de actividad anti- X_a /anti- II_a ¿Menor riesgo hemorrágico?
Mayor liberación de inhibidor de la vía del factor tisular	Efecto anticoagulante más inmediato

hemorragias. Además, no requieren control de laboratorio. Las HBPM han demostrado su utilidad en múltiples enfermedades; las dosis son variables según el preparado y la administración es subcutánea. En la actualidad las HBPM han sustituido casi totalmente a la HNF tanto en la prevención como en el tratamiento de la ETEV.

Posteriormente a la aparición de las HBPM, se ha desarrollado un fármaco compuesto exclusivamente por el pentasacárido esencial de las heparinas (fondaparinux). Su mecanismo de acción es la inhibición mediada por la AT del factor X_a . La principal indicación es también la profilaxis y el tratamiento de la ETEV.

Las complicaciones del tratamiento con heparina suelen ser hemorrágicas. Ocasionalmente, se puede producir trombopenia, relacionada a veces y de manera paradójica con la aparición de episodios de trombosis, por lo que a todo paciente al que se le administre heparina durante más de 1 semana se

le debe controlar la cifra de plaquetas. La trombopenia inducida por heparina es más frecuente con HNF que con HBPM, y prácticamente ausente con el fondaparinux, y se debe a la generación de anticuerpos frente al complejo heparina-factor 4 plaquetar, que induce hiperagregabilidad plaquetar y, por tanto, un consumo de las mismas (tabla VI).

En caso de sobredosificación grave o hemorragia secundaria a la administración de heparina, debe administrarse su antídoto, sulfato de protamina, que neutraliza las cargas negativas de la misma y bloquea su unión a la AT. La neutralización es equimolecular, de modo que 1 mg de protamina neutraliza 1 mg (100 UI) de heparina. No obstante, su capacidad como antídoto de las HBPM es más limitada.

Antagonistas de la vitamina K

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) de mayor uso son derivados de

Tabla VI. Efectos secundarios de las heparinas

- Hemorragias (relacionadas con dosis, método de administración, factores relacionados con el paciente)
- Trombocitopenia con o sin trombosis
- Osteoporosis
- Necrosis cutánea
- Alopecia
- Reacciones de hipersensibilidad
- Hipoaldosteronismo

la cumarina. El acenocumarol es el fármaco más utilizado actualmente en nuestro medio, si bien en los países anglosajones se emplea más la warfarina. Ambos actúan interfiriendo en la acción de la vitamina K, al impedir la gammacarboxilación de los factores II, VII, IX y X, y de la PC y PS. Estos residuos son importantes para que estos factores se unan a los fosfolípidos y a los iones calcio. Las proteínas producidas por efecto de los dicumarínicos se denominan "PIVKA" (del inglés *protein induced by vitamin K absence* 'proteínas inducidas por ausencia de la vitamina K') y pueden tener también cierto efecto anticoagulante por competir con los factores de la coagulación normalmente sintetizados.

El nivel máximo en el plasma se alcanza a las 12 h de su toma, y su mayor efecto, a los 4-6 días; la concentración de los factores va disminuyendo según su vida media. Así, el factor VII es el primero en desaparecer debido a que su vida media es de sólo 5 h, mientras que la de los otros factores oscila entre 1 y 3 días. Por dicho motivo, la primera prueba de laboratorio que se altera al iniciar tratamiento con anticoagulantes orales es el tiempo de protrombina (TP). De todas maneras, la actividad anticoagulante de estos

fármacos es debida fundamentalmente a su efecto sobre el factor X. Por todo ello, el tratamiento con AVK no protege contra la trombosis hasta 3-5 días después de iniciarse el mismo. Dado que la vida media de la PC es de 8-10 h, existe incluso un periodo de tiempo en el que hay un estado de hipercoagulabilidad, por lo que al iniciar un tratamiento anticoagulante en un paciente con trombosis debe mantenerse la heparina hasta pasados al menos 3 días desde el inicio del tratamiento con AVK.

La administración de acenocumarol se comienza con 2-4 mg/día durante 3 días y posteriormente se ajusta la dosis, de forma individual. En el caso de que el paciente esté en tratamiento con heparina, se deben solapar ambos fármacos durante, al menos, 3 días. La dosis de acenocumarol debe controlarse estrechamente, ya que existen múltiples factores que interfieren en su efecto.

El tratamiento dicumarínico prolonga tanto el TP como el TTPA; sin embargo, se utiliza el INR para un control adecuado de la anticoagulación:

$$\text{INR} = (\text{TP paciente})^c / \text{TP control}$$

El exponencial c representa el índice de sensibilidad internacional (ISI) de

la tromboplastina empleada en el laboratorio. Ello permite comparar los TP, independientemente de la tromboplastina empleada. El TTPA no se utiliza porque el factor VIII, que actúa como reactante de fase aguda, puede estar elevado en estos pacientes y enmascara la verdadera disminución de los factores del complejo protrombínico. Los niveles de anticoagulación adecuados se consiguen con valores de INR entre 2 y 3,5, en función de la enfermedad que se esté tratando.

Los dicumarínicos se absorben por vía intestinal, circulan por el plasma unidos a la albúmina y tienen una vida media de 35 h. Los fármacos que compiten por la albúmina pueden desplazar al agente e incrementar su concentración plasmática. Los dicumarínicos pasan al hepatocito, donde compiten por la vitamina K, de ahí que las lesiones hepáticas aumenten la vida media de estos fármacos. Los

encargados de su metabolismo son los microsomas hepáticos, y todos los agentes que aumentan la síntesis de enzimas microsomales hepáticas disminuyen la vida media de los dicumarínicos.

Muchos fármacos aumentan los efectos biológicos de los AVK (tabla VII) y, si se administran simultáneamente, sin reducir la dosis de los dicumarínicos, pueden favorecer la aparición de episodios hemorrágicos.

Otros agentes actúan disminuyendo el efecto de los dicumarínicos, con lo que el problema surge con su retirada. A este grupo pertenecen los citados en la tabla VIII.

La principal contraindicación del tratamiento con AVK es la incapacidad de llevarlo a cabo de manera correcta, bien por desconocimiento de la terapéutica o por falta de colaboración del paciente. Cualquier circunstancia que favorezca la aparición de episodios de hemorragia,

Tabla VII. Fármacos que aumentan el efecto anticoagulante de los dicumarínicos y su mecanismo de acción

Por desplazar a los dicumarínicos de su unión a la albúmina	Fenilbutazona
Por disminuir la velocidad del metabolismo de los dicumarínicos	Cloranfenicol Cimetidina Metronidazol Alopurinol Fenilbutazona Cotrimoxazol
Por alterar los receptores hepáticos para el fármaco	D-tiroxina
Por disminuir la síntesis de factores dependientes de la vitamina K	Quinidina
Agentes antiplaquetarios	Acido acetilsalicílico Indometacina Fenilbutazona Clofibrato

Tabla VIII. Fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante de los dicumarínicos y su mecanismo de acción

Aumento del metabolismo de los dicumarínicos (por inducción de los microsomas hepáticos)	Barbitúricos Rifampicina Glutetimida
Aumento de la síntesis de factores de la coagulación	Anticonceptivos orales

como son las intervenciones quirúrgicas, la úlcera gástrica o duodenal, un aneurisma cerebral, etc., así como los antecedentes recientes de hemorragias cerebrales o de otra localización, deben ser motivo para no instaurar un tratamiento con AVK. Asimismo, la administración de los mismos en pacientes ancianos debe realizarse con precaución.

La complicación más frecuente de la administración de dicumarínicos es la aparición de hemorragias. En caso de que éstas sean graves el tratamiento consiste en la administración de plasma fresco, en el que se encuentran todos los factores gammacarboxilados, o los concentrados de complejo protrombínico o factor VII_a recombinante en situaciones extremas. La administración oral o intravenosa de vitamina K1 tiene un efecto inicial a las 3-4 h, y puede inhibir una hemorragia al cabo de unas 6-8 h.

Nuevos fármacos anticoagulantes orales

Recientemente han aparecido en el mercado nuevos fármacos anticoagulantes orales, con diferentes mecanismos de acción: inhibición directa de la trombina, como el dabigatrán, o inhibición directa del factor X_a como el rivaroxabán o el apixabán (tabla IX). Los ensayos clínicos en fase III en pre-

vención de la ETEV tras cirugía ortopédica de cadera y rodilla, así como en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (o en el tratamiento inicial y a largo plazo de la enfermedad tromboembólica venosa) han mostrado un perfil de eficacia/seguridad muy favorable, lo que, sumado a su comodidad de administración (por vía oral en dosis fijas) y a la ausencia de necesidad de control de laboratorio, permite prever un próximo cambio en el campo del tratamiento anticoagulante. En breve, estos fármacos u otros que se encuentran ya en avanzado estado de desarrollo clínico desplazarán a heparinas y a AVK, y serán considerados el tratamiento anticoagulante estándar para la mayoría de indicaciones.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

Se utiliza sobre todo en la EP grave (con inestabilidad hemodinámica) y en casos de trombosis arterial. Un resumen de sus indicaciones y contraindicaciones se expone en las tablas X y XI. Los fármacos más utilizados clásicamente han sido dos activadores del plasminógeno, como son la estreptocinasa y la urocinasa, si bien en la actualidad la primera ya no se emplea y el uso de la segunda es cada vez más reducido.

Tabla IX. Características farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales, en comparación con los antagonistas de la vitamina K (AVK)

Característica	Dabigatrán etexilato	Rivaroxabán	AVK
Peso molecular (Da)	628	436	H 1000
Estructura química	Bezamidina	Oxazolidinona	Cumarínico
Diana terapéutica	Trombina	Factor X _a	VKOR
Tipo de inhibición	Directa	Directa	Indirecta ¹
Profármaco	Sí	No	No
Administración	Oral	Oral	Oral
Biodisponibilidad (%)	6,5	60-80	>60
Tiempo hasta pico plasmático (h)	0,5-2	2-3	1-3
Tiempo hasta efecto terapéutico (h)	0,5-2	2-3	36-72
Interacciones farmacológicas	Inductores e inhibidores de glicoproteína P ² IBP	Inductores e inhibidores de glicoproteína P ² Inhibidores e inductores de CYP3A4 ³	Vitamina K de la dieta Numerosas interacciones farmacológicas
Unión a proteínas (%)	35	92-95	≈ 99
Unión a plaquetas	No	No	No
Vida media (h) ⁴	14-17	7-12	8-11 (acenocumarol) 36-42 (warfarina)
Metabolismo	Conjugación con glucurónido (<10%)	CYP3A4	CYP2C9, 2C19 (acenocumarol) CYP2c9, 1A2, 3A4 (warfarina)
Eliminación biliar/fecal (%)	6	28	8
Eliminación renal (%)	85 (no modificada)	66	92
Antídoto	No	No	Vitamina K
Requieren monitorización	No	No	Sí (INR)

¹Inhibición de la síntesis de factores vitamina-K dependientes (II, VII, IX, X, proteína C y proteína S); ²Inhibidores de la glicoproteína P: quinidina, amiodarona, verapamilo, claritromicina, ritonavir, ciclosporina y otros; inductores de glicoproteína P: rifampicina, hierba de San Juan y otros. La administración concomitante de dabigatrán y quinidina está contraindicada; ³Inhibidores potentes de CYP3A4: antimicóticos azoles e inhibidores de la proteasa del HIV (iritonavir); inductores potentes de CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan; ⁴El límite inferior corresponde a voluntarios sanos jóvenes, mientras que el superior corresponde a sujetos ancianos.
IBP: inhibidores de la bomba de protones; VKOR: vitamina K epóxido reductasa.

Tabla X. Indicaciones del tratamiento trombolítico

- Tromboembolismo pulmonar masivo con inestabilidad hemodinámica
- Trombosis venosa profunda extensa (fleo-cava)
- Trombosis de la arteria/vena central de la retina ($\leq 2-4$ h de duración)
- Obstrucciones agudas arteriales no accesibles a la cirugía
- Infarto agudo de miocardio (cuando no se realice angioplastia)
- Accidente cerebrovascular isquémico de reciente instauración (≤ 3 h de duración)

Tabla XI. Contraindicaciones del tratamiento trombolítico

- Absolutas**
- Hemorragia interna activa
 - Disección aórtica
 - Resucitación cardiopulmonar
 - Traumatismo craneal reciente (< 2 meses) o proceso expansivo intracraneal
 - Fotocoagulación retiniana (< 2 semanas)
 - Traumatismo o cirugía reciente (2 semanas)
 - Presión arterial $> 220/110$ mm Hg no controlada
 - Accidente cerebrovascular (< 2 meses)
- Relativas**
- Embarazo
 - Traumatismo o cirugía (> 2 semanas)
 - Accidente cerebrovascular (> 2 meses)
 - Úlcus péptico activo
 - Hipertensión arterial crónica grave no controlada
 - Diátesis hemorrágica conocida
 - Disfunción hepática grave
 - Retinopatía proliferativa u otras enfermedades con riesgo hemorrágico intraocular
 - Pericarditis con derrame
 - Endocarditis bacteriana

La administración de estreptocinasa puede dar lugar a reacciones febriles, debido a que es una proteína bacteriana, extraña al organismo, y puede interaccionar con anticuerpos naturales antiestreptocinasa. Además, la aparición de anticuerpos impide volver a utilizar el fármaco hasta pasados unos 6-12 meses. Se administra en dosis iniciales de 100.000-250.000 U junto con prednisona (25 mg) para prevenir posi-

bles reacciones alérgicas. El mantenimiento se realiza con dosis de 100.000-150.000 U/h.

La urocinasa es una endopeptidasa extraída de la orina que tiene una acción selectiva sobre el plasminógeno del coágulo, por lo que es más fibrinolítica que fibrinogenolítica, no provoca reacciones alérgicas ni da lugar a la aparición de anticuerpos. El tratamiento se inicia con 2.000-

4.000 UI/kg de peso y se continúa con la misma dosis cada hora en perfusión.

Sin embargo, en la actualidad el fibrinolítico más empleado es el activador del plasminógeno tisular (r-tPA), obtenido mediante ingeniería genética recombinante. La dosificación depende de la indicación. En el caso de EP, se administra un bolo de 10 mg seguido de 90 mg en perfusión de 2 h.

El control de la terapia trombolítica se lleva a cabo vigilando los niveles de

fibrinógeno, así como controlando los TTPA o TT. Tras su finalización, ha de continuarse con tratamiento anticoagulante con heparina.

La aparición de una hemorragia aguda durante el tratamiento fibrinolítico debe ser tratada mediante la administración de fármacos antifibrinolíticos como el ácido épsilon-aminocaproico u otro antifibrinolítico sintético, además de transfusión de hematíes y plasma o concentrados de fibrinógeno.

TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL

***Por la Dra. M. Corral,
Dra. L. López**

Introducción. Donación de sangre y componentes sanguíneos. Pruebas de compatibilidad pretransfusional. Indicaciones del tratamiento transfusional. Uso de concentrados de hematíes. Uso de concentrados de plaquetas. Uso de plasma fresco congelado cuarentenado o plasma inactivado. Uso de concentrados de granulocitos. Crioprecipitados. Componentes sanguíneos irradiados: definición, propiedades e indicación. Proteínas plasmáticas. Aféresis terapéuticas. Efectos adversos de la transfusión.

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas ha habido un avance extraordinario tanto en la selección de donantes de sangre y el estudio de las donaciones, como en la producción de los componentes sanguíneos (CS) de alta calidad y seguridad, de forma que en el momento actual el uso terapéutico de CS es uno de los tratamientos más seguros y eficaces. Sin embargo, aún persisten efectos adversos asociados a la transfusión, por lo que la decisión de transfundir debe tomarse tras haber sopesado cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.

DONACIÓN DE SANGRE Y COMPONENTES SANGUÍNEOS

En nuestro país, tanto la donación de sangre total como la de CS específicos mediante técnicas de aféresis proceden de donantes voluntarios altruistas.

Los donantes son seleccionados de acuerdo con los criterios establecidos

en el Real Decreto 1088/2005. En todas las donaciones es preceptivo el estudio especificado en la tabla I, lo que garantiza tanto la seguridad del donante como la de los potenciales receptores de los CS.

La donación de 450 ml de sangre total fue el estándar de donación hasta los años setenta, y constituyó la base del tratamiento transfusional.

En la actualidad, todas las donaciones de 450 ml de sangre total son fraccionadas en sus componentes esenciales: hematíes, plaquetas y plasma, utilizando sistemas de bolsas múltiples que, tras su centrifugación a una determinada velocidad, permite en una primera fase obtener concentrados de hematíes (CH) y plasma rico en plaquetas (PRP) o hematíes, capa leucoplaquetar (en inglés *buffy coat*) y plasma pobre en plaquetas (PPP), para en una segunda fase de centrifugación obtener las plaquetas a partir del PRP o de la capa leucoplaquetar. Los dos tipos de fraccionamiento están representados gráficamente en la figura 1.

Tabla I. Estudio preceptivo en las donaciones de sangre y componentes sanguíneos

- Grupo ABO
- Grupo Rh (antígeno RhD)
- Escrutinio de anticuerpos irregulares (debe incluir prueba de antiglobulina o test de sensibilidad equivalente)
- Estudio de marcadores de enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión: hepatitis B, hepatitis C, sida, serología de sífilis

La mayoría de los centros de hemodonación preparan todos los CS leucoreducidos usando filtros específicos, por lo que cada unidad de hemocomponente, siguiendo los estándares del Consejo de Europa, contiene menos de 1 millón de leucocitos.

Donación de componentes sanguíneos por aféresis

La disponibilidad de separadores de células, muy seguros y fáciles de manejar, permite que un número cada vez mayor de donaciones sean de com-

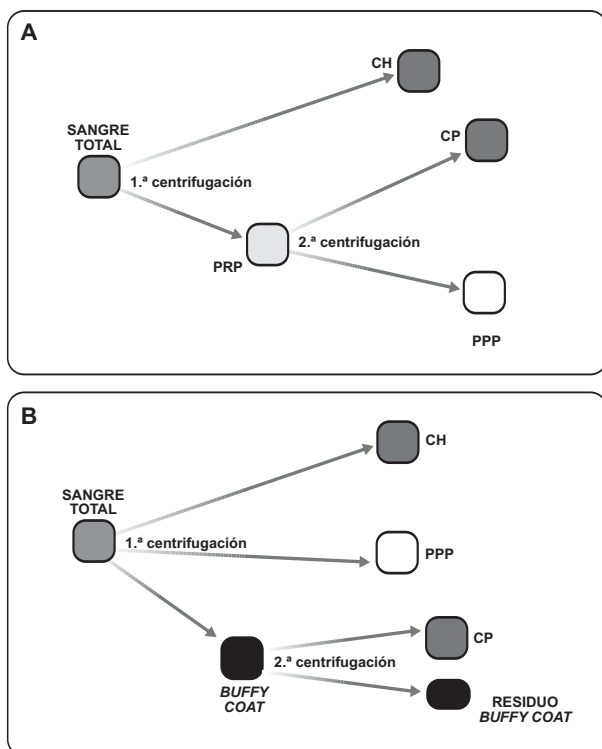


Fig. 1. A. Preparación de concentrado de hematíes (CH), concentrado de plaquetas (CP) a partir de plasma rico en plaquetas (PRP). B. Preparación de CH, plasma pobre en plaquetas (PPP) y CP a partir de *buffy coat*.

Fig. 2. Donación mediante aféresis.



ponentes selectivos (plaquetas, hemáties, plasma o combinaciones de dos componentes ya individualizados); es lo que conocemos como "donaciones de aféresis" (fig. 2).

La obtención y el tratamiento con CS optimiza un recurso tan necesario como escaso, proporcionando a los pacientes el componente(s) específico(s) en el (los) que son deficitarios, en la dosis apropiada, reduciendo así los riesgos asociados a los componentes innecesarios que recibirían si el tratamiento se hiciese con sangre total.

Autodonación

La sangre autóloga obtenida por diferentes técnicas (autodonación preoperatoria, hemodilución aguda normovolémica o recuperación intraoperatoria y/o postoperatoria) ha sido la alternativa a la transfusión alogénica más aceptada desde los años setenta

en el contexto quirúrgico. Dada la extraordinaria seguridad de la sangre obtenida de donantes altruistas en el momento actual y teniendo en cuenta los problemas que los programas de autodonación implican, la autodonación prequirúrgica y la hemodilución aguda normovolémica se realizan sólo en situaciones clínicas muy seleccionadas; más común es el uso de técnicas de recuperación de sangre intraoperatoria y postoperatoria.

La transfusión de sangre autóloga no está exenta de riesgos, aunque sus ventajas, recogidas en la tabla II, deben tenerse presentes en casos seleccionados.

PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD PRETRANSFUSIONAL

Las pruebas pretransfusionales (tabla III) tienen como objetivo suministrar al paciente CS seguros, eficaces y

Tabla II. Ventajas de la transfusión de sangre autóloga

- Seguridad respecto a enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión
- Eliminación de los efectos inmunológicos asociados: aloinmunización, inmunomodulación
- Contribución a aumentar la disponibilidad de sangre

Tabla III. Pruebas pretransfusionales

En todos los componentes sanguíneos

- Grupo ABO y Rh (antígeno RhD): del componente y del receptor

En transfusión de concentrados de hematíes (CH)

- Grupo ABO y Rh (antígeno RhD): del componente y del receptor
- Escrutinio de anticuerpos irregulares (prueba de antiglobulina o test de sensibilidad equiparable)
- Prueba cruzada mayor: garantiza que los hematíes del CH seleccionado sean compatibles con los del receptor

que no produzcan hemólisis de sus hematíes. Deben garantizar:

- La detección de incompatibilidad ABO.
- La detección de anticuerpos antieritrocitarios clínicamente importantes.

La prueba cruzada mayor garantiza que el receptor carezca de anticuerpos frente a los antígenos que poseen los hematíes que van a ser transfundidos. En una primera etapa, los hematíes del CH y el suero del receptor son incubados a 37 °C para facilitar la adsorción de los posibles anticuerpos del receptor sobre los hematíes seleccionados; en una segunda etapa, la adición de suero de Coombs produciría aglutinación de los hematíes en caso de que hubiese anticuerpos adsorbidos en su membrana (véase fig. 1, capítulo 7).

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL

La tabla IV enumera los dos objetivos básicos del tratamiento transfusional.

El uso selectivo de los componentes celulares, plasma o derivados plasmáticos tiene enormes ventajas sobre el uso de la sangre total, al evitar la infusión innecesaria en el paciente de otros componentes en los que no es deficitario, que podrían seguirse de efectos adversos injustificables. Tiene, además, la ventaja de concentrar las células en pequeños volúmenes, al evitar sobrecargas de volumen en sujetos con compromiso hemodinámico y optimizar así un recurso escaso, dado que una unidad de sangre total fraccionada permite el tratamiento de varios pacientes.

Tabla IV. Objetivos del tratamiento transfusional

- Mantener o restaurar el volumen sanguíneo circulante para prevenir o combatir el shock hemorrágico
- Reponer el componente específico de la sangre que precise el paciente para:
 - Incrementar el transporte de oxígeno a los tejidos
 - Corregir las hemorragias
 - Normalizar los trastornos de la coagulación
 - Otros (proteínas: albúmina, inmunoglobulinas, factores de coagulación)

USO DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES

Definición y propiedades de los concentrados de hematíes en solución aditiva y leucorreducidos (filtrados)

Es la suspensión de hematíes obtenida a partir de la sangre total mediante centrifugación y separación del plasma o del plasma y de la capa leucoplaquetar (figs. 1 y 3), y la subsiguiente adición de 100 ml de una solución conservadora que contiene glucosa y adenina (SAG-M), y filtrada para reducir leucocitos.

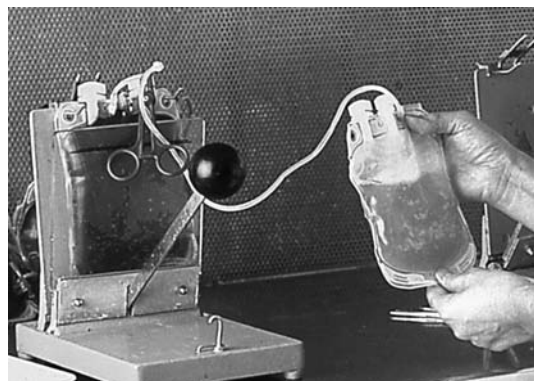
Cada unidad debe tener un mínimo de 40 g de hemoglobina (Hb) y el contenido de leucocitos por unidad debe ser inferior a 1×10^6 . Deben almacenarse a 4 °C, hasta un máximo aceptado para su uso de 42 días.

Indicaciones

La indicación de CH se basa en la necesidad de mantener o restablecer en el paciente una oxigenación tisular adecuada cuando la misma está comprometida por anemia:

- *En la anemia aguda por hemorragia:* el umbral transfusional en

Fig. 3. Obtención del concentrado de hematíes mediante separación del plasma de la sangre total tras su centrifugación.



situación de normovolemia, si no existen factores de riesgo cardiovascular o respiratorio, es de 8 g/dl. En pacientes con enfermedad pulmonar y/o cardiovascular se considera adecuado transfundir con 9-10 g/dl. Con frecuencia se asocia la transfusión de CH a sustitutos plasmáticos y/o a otros componentes celulares si fueran necesarios.

- *En la anemia crónica normovolémica*, para la que no existe un tratamiento etiológico: la indicación de transfusión de CH se basa en las manifestaciones clínicas asociadas a la misma. Los síntomas en la anemia crónica son infrecuentes con Hb mayor de 7 g/dl.

La edad, el estado cardiovascular y respiratorio del paciente, y la velocidad de inicio de la anemia y su progresión son determinantes de la concentración de Hb a la cual se compromete la oxigenación tisular y que, por tanto, justifica la transfusión de CH. La guía de uso de CH en la anemia crónica se recoge en la tabla V. El buen juicio médico sobre las necesidades del paciente es esencial.

La dosis de CH debe establecerse en función de la situación clínica que estemos tratando, teniendo en cuenta que un CH leucorreducido aumentará la Hb de un adulto de unos 65 kg

aproximadamente 1 g/dl o un 3% el valor del hematocrito.

USO DE CONCENTRADOS DE PLAQUETAS

Definición y propiedades

- *Plaquetas convencionales*: es un componente obtenido de la sangre total antes de las 18 h poscolecta, que contiene la mayor parte de las plaquetas originales. El contenido de plaquetas por unidad varía dependiendo del método de preparación y oscila entre 4,5-8,5 x 10¹⁰ en 50-60 ml de plasma; actualmente es usual sustituir el plasma por solución aditiva de plaquetas. Éstas se deben almacenar a 22 °C (+/-2 °C) en agitación continua, para garantizar la conservación óptima de su viabilidad y actividad hemostática hasta un máximo de 7 días. La dosis terapéutica de plaquetas para un adulto se estima convencionalmente en 3 x 10¹¹, por lo que se preparan mezclas de 4-5 unidades de plaquetas para el tratamiento de cada paciente. El contenido en leucocitos tras filtración debe ser inferior a 1 x 10⁶.
- *Plaquetas de donante único (aféresis)*: es el concentrado de plaquetas

Tabla V. Indicaciones de la transfusión de concentrados de hematíes en la anemia crónica

- Hb >10 g/dl: la transfusión casi nunca está indicada
- Hb 8-10 g/dl: la transfusión está indicada si existe una clara relación anemia-síntomas del paciente. Con frecuencia no está indicada
- Hb 5-8 g/dl: el juicio clínico es fundamental en la decisión de transfundir
- Hb <5 g: prácticamente siempre se debe transfundir

Hb: hemoglobina.

obtenido de un solo donante, utilizando un separador celular automático (fig. 2).

Dependiendo del método de separación, de las plaquetas del donante y del volumen procesado, y de la máquina utilizada, el contenido varía de 2 a 8×10^{11} plaquetas por unidad. En el momento actual todos los separadores incorporan dispositivos o sistemas para que el producto final tenga una contaminación de leucocitos inferior a 1×10^6 . Este método permite reducir el riesgo de aloinmunización a antígenos leucocitarios humanos (HLA), al exponer al receptor a un menor número de donantes, y seleccionar donantes HLA compatibles para el tratamiento efectivo de pacientes ya aloinmunizados. Al reducir la exposición del receptor a un elevado número de donantes, el riesgo de transmisión viral o de infecciones bacterianas también disminuye.

Los sistemas cerrados y el uso cada vez más frecuente de sistemas de inactivación de patógenos del producto permiten un almacenamiento de hasta 7 días a 22 °C y en agitación continua.

Indicaciones de los concentrados de plaquetas

El uso transfusional de los concentrados de plaquetas se basa en su capacidad para prevenir o controlar la hemorragia en pacientes trombopénicos o con trombopatías (tabla VI):

- El *uso terapéutico* de plaquetas está indicado en los pacientes con trombopenia o trombopatía que tengan una hemorragia.
- El *uso profiláctico* de plaquetas, con el objetivo de mantener las plaquetas por encima de un determinado umbral para evitar el sangrado, es más discutido, y casi

Tabla VI. Indicaciones de la transfusión de plaquetas

Defecto en la producción de plaquetas por la médula ósea

- Infiltración neoplásica de la médula ósea
- Anemia aplásica
- Aplasia medular posquimioterapia o irradiación
- Síndromes mielodisplásicos

Trombopenia periférica no inmune con función medular normal

- Transfusión masiva (≥ 10 unidades de concentrado de hematíes y solución de coloides/cristaloides)
- Coagulación intravascular diseminada (CID)

Disfunciones plaquetarias

- Congénitas
 - Trombastenia de Glanzmann
 - Síndrome de Bernard-Soulier
- Adquiridas
 - Reversibles (uremia, CID, escorbuto, tratamiento con fármacos)
 - Irreversibles (síndromes mieloproliferativos)

siempre se establece en pacientes con trombopenias por aplasias asociadas a hemopatías malignas y/o tratamiento con quimioterapia.

En general se acepta un umbral de plaquetas de 10.000/ μ l para la prescripción de plaquetas profilácticas. En pacientes con un aumento del "riesgo hemorrágico" por fiebre, infección, descenso rápido de plaquetas, disminución concomitante de factores de coagulación, heridas abiertas o en tratamiento con fármacos que potencian el sangrado, es razonable transfundir profilácticamente plaquetas cuando el recuento es inferior a 20.000/ μ l.

En sujetos que van a someterse a procedimientos invasivos, se aconseja la transfusión de plaquetas para mantener un recuento de plaquetas menor de 50.000/ μ l.

La dosis de plaquetas debe ser la necesaria o para obtener el cese de la hemorragia si la indicación es terapéutica, o para alcanzar el umbral de plaquetas considerado seguro en uso profiláctico; la frecuencia del tratamiento con plaquetas la marcará la evolución clínica del pacientes.

USO DEL PLASMA FRESCO CONGELADO CUARENTENADO O PLASMA INACTIVADO

En el momento actual, por imperativo legal, el plasma para uso en transfusión debe haber sido inactivado. Alternativamente, se debe haber mantenido en cuarentena durante un periodo mínimo de 4 meses, hasta que un nuevo estudio del donante para virus verifique su idoneidad como donante y permita usar su plasma almacenado.

Definición y propiedades

- El *plasma fresco congelado cuarentenado (PFCC)* es el componente preparado a partir de una unidad de 450 ml de sangre total (fig. 4), o un volumen variable de plasma recogido mediante aféresis (fig. 5), y congelado dentro de un periodo de 18 h poscolecta, que no será liberado para uso transfusional hasta que, en una nueva donación, se verifique que el donante sigue teniendo negativos todos los marcadores serológicos de enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión. Contiene niveles normales de factores de coagulación estables, albúmina e inmunoglobulinas (Ig), y un mínimo del 70% del factor VIII original y, por lo menos, cantidades similares de los otros factores de coagulación lábiles e inhibidores que se dan naturalmente. La estabilidad en el almacenamiento depende de la temperatura. Una temperatura óptima de almacenamiento es de -30 °C o inferior, que permite el almacenamiento durante 12 meses.
- El *plasma inactivado (PIN)* es el plasma fresco congelado (PFC) que ha sido sometido a un tratamiento fotodinámico (por ejemplo, azul de metileno y exposición a luz ultravioleta) para la eliminación de los virus con envoltura lipídica. Este tratamiento supone la pérdida del 25-30% del factor VIII y del fibrinógeno presentes en la bolsa original.

Indicaciones

Las indicaciones de plasma son actualmente muy limitadas, ya que la

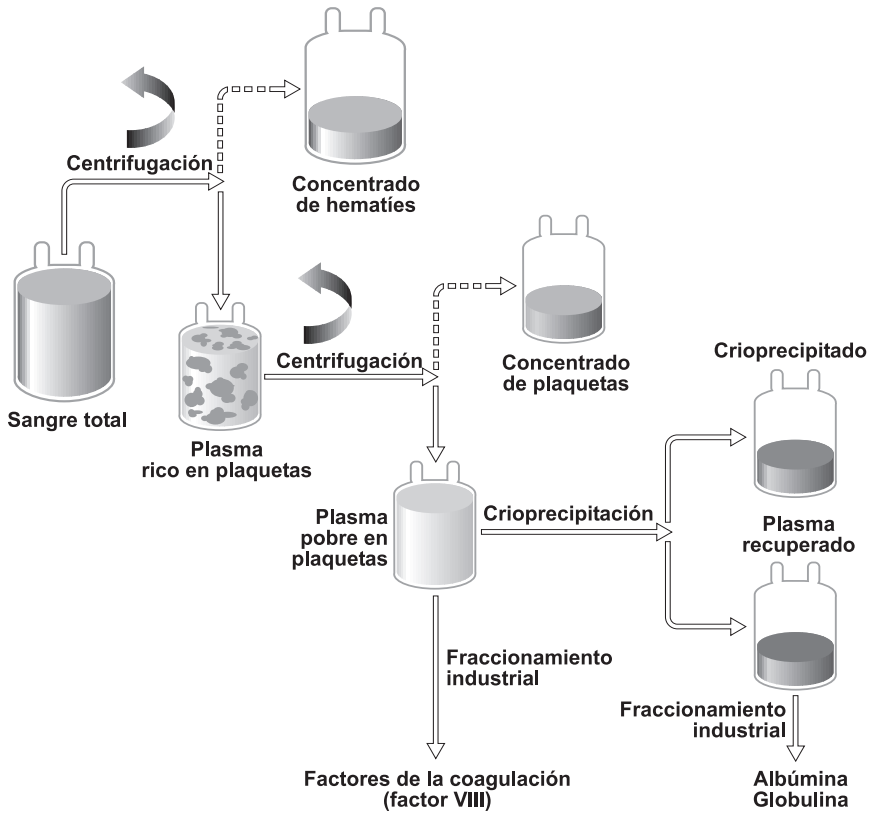


Fig. 4. Fraccionamiento de los diferentes componentes sanguíneos.

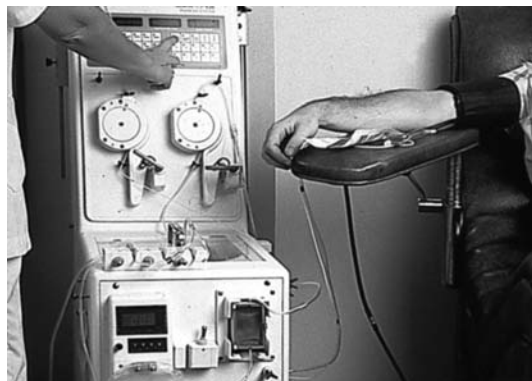


Fig. 5. Plasmaféresis.

mayoría de las situaciones clínicas en las que se usaba tradicionalmente ahora pueden tratarse con concentrados de factores plasmáticos purificados.

Su eficacia está demostrada en:

- *Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)*: como solución de intercambio en el recambio plasmático terapéutico para aportar la metaloproteasa en la que el paciente es deficiente (ADAMTS13).
- *Hemorragia activa de pacientes* con déficits de factores no identificados que precisen un procedimiento invasivo.
- *Déficit congénito o adquirido de factores de coagulación*, si no se dispone del (de los) concentrado(s) específico(s) de los factores de coagulación deficitarios.

También puede estar justificado su uso en el fallo hepático agudo, en la coagulación intravascular diseminada (CID) o en la transfusión masiva.

La dosis estándar es de 10ml/kg, y la frecuencia de la transfusión se establece en función de la evolución del cuadro clínico que lo indicó.

USO DE CONCENTRADOS DE GRANULOCITOS

Definición y propiedades

El concentrado de granulocitos es un componente obtenido de un único

donante usando separadores celulares automáticos. Contiene aproximadamente granulocitos superiores a 1×10^{10} , 20-50 ml de hematíes, plaquetas en dosis terapéutica y 200-300 ml de plasma. La temperatura de almacenamiento es de 20-24 °C, y debe administrarse lo antes posible tras su colecta y siempre en las primeras 24 h de almacenamiento.

Indicaciones

El tratamiento del donante con factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) hace posible obtener grandes dosis de granulocitos usando separadores de células.

Este CS se indica en pacientes muy seleccionados en los que se contemple como probable su recuperación a corto plazo, en las indicaciones que recoge la tabla VII.

Antes de iniciar un tratamiento con granulocitos, debe estar garantizada la disponibilidad de donantes durante la duración previsible del programa.

El paciente debe ser transfundido al menos cada 24 h, e idealmente cada 12 h, hasta la resolución de la situación que motivó la indicación.

CRIOPRECIPITADOS

Definición y propiedades

El crioprecipitado humano es la fracción de las proteínas plasmáticas

Tabla VII. Indicaciones de la transfusión de granulocitos

- Neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$ ($500/\mu l$)
- Infección grave documentada que no responde al tratamiento antibiótico apropiado después de 48 h
- Deficiencia funcional de los neutrófilos

que permanecen insolubles cuando el PFC es descongelado en condiciones apropiadas de temperatura, separado mediante centrifugación intensa y concentrado a un volumen final de 10 a 20 ml libre de células (fig. 4).

Contiene una fracción importante de factor VIII (≥ 80 UI), factor de von Willebrand (40-70%), fibrinógeno (≥ 150 mg), factor XIII (20-30%) y fibronectina (50-60 mg), presentes en el plasma recién extraído y separado.

Actualmente debe obtenerse a partir de plasma cuarentenado (idealmente grupo AB).

Las condiciones de almacenamiento son las mismas que para el PFCC.

Indicaciones del crioprecipitado

Está indicado en el tratamiento de los déficits heredados o adquiridos de fibrinógeno y factor XIII, aunque existe la alternativa de realizarlo con concentrados purificados de estos factores. Su uso más frecuente es en la hipofibrinogenemia adquirida en la CID.

Su uso como fuente de fibronectina en los déficits posquirúrgicos o en la corrección de defectos plaquetarios asociados a la uremia está en estudio.

La dosis y la frecuencia de la transfusión se determinan por el cuadro clínico y la gravedad de la hemorragia.

COMPONENTES SANGUÍNEOS IRRADIADOS: DEFINICIÓN, PROPIEDADES E INDICACIÓN

Cualquier componente que se expone a radiación gamma en dosis de 25 a 40 Gy es considerado un componente "irradiado". La irradiación inactiva los linfocitos T, que son los mediadores de la reacción del injerto contra el huésped asociada a la transfusión.

Los receptores con inmunosupresión profunda, o los que reciben hemocomponentes de familiares con los que comparten un haplotipo HLA para el que el donante es homocigoto, tienen el riesgo de desarrollar enfermedad del injerto contra el huésped asociada a transfusión (EICH-AT), que es mortal hasta en el 90% de los casos y, por tanto, deben recibir todos los hemocomponentes irradiados.

La irradiación acorta el periodo de almacenamiento de los CH a 28 días desde la colecta.

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Albúmina y fracción proteica plasmática

Se obtiene a partir del PFC o del plasma de recuperación (sobrenadante del crioprecipitado o plasma separado después de 24 h de la extracción), realizándose un *pool* que se somete a un proceso de fraccionamiento industrial que en ambos preparados conlleva la inactivación de virus (fig. 4). La albúmina contiene un 96% de albúmina y un 4% de globulinas y otras proteínas. Existe en soluciones al 5% (isoosmótica con el plasma), 10% y 20%.

La fracción proteica plasmática (FPP) es un producto menos purificado que contiene un 83% de albúmina y un 17% de globulinas; se expende en solución al 5%.

Las indicaciones de la albúmina y de la FPP la mayoría de las veces son intercambiables (tabla VIII). Sus dosis son las necesarias para mantener la concentración de proteínas plasmáticas por encima de 5,2 g/dl, pero no debe usarse como tratamiento a largo plazo porque no corregirá la hipoalbuminemia crónica.

Tabla VIII. Indicaciones de la albúmina

Enfermedad hemolítica del recién nacido	• Como quelante de la bilirrubina indirecta
Neuropatía/enteropatía-pierde proteína	• Inductor de diuresis combinado con diuréticos
Quemaduras	• Después de 24 h en caso de hipoproteinemia
Fallo hepático agudo/crónico	• Inductor de diuresis asociado a diuréticos
	• Si proteínas totales <5,2 g/dl
Ascitis	• Si hay hipotensión tras la paracentesis
Shock	• Para elevar la presión arterial en caso de hipotensión aguda
	• Como solución de intercambio con el plasma
Recambio plasmático terapéutico	

Uso clínico de las inmunoglobulinas

La disponibilidad de Ig de origen humano, que pueden usarse por vía intravenosa en altas dosis, ha producido un aumento importante en el número de indicaciones clínicas de este derivado plasmático.

La tabla IX describe las indicaciones clínicas y los objetivos del uso de Ig.

Concentrados de factores de la coagulación

Los concentrados de factores de la coagulación se obtienen a partir del fraccionamiento del PFC, se presentan como productos liofilizados y están indicados en pacientes con deficiencias congénitas de factores de la coagulación. No deben ser utilizados en deficiencias adquiridas de factores, por el

Tabla IX. Uso terapéutico de las inmunoglobulinas humanas

Sustitución de anticuerpos

- En pacientes inmunocomprometidos:
 - Hipogammaglobulinemia congénita y adquirida
 - Inmunosupresión vírica o inducida por fármacos
- En pacientes inmunocompetentes:
 - Profilaxis de enfermedades virales y bacterianas
 - Deficiencia aguda de anticuerpos por consumo
 - Inflamación crónica

Modulación del sistema inmune

- Prevención de la isoimmunización Rh
- Tratamiento de citopenias inmunes

elevado riesgo de transmisión de enfermedades víricas.

Actualmente, gracia a las técnicas de biología molecular, es posible obtener la mayoría de los factores de la coagulación con metodología recombinante; en concreto, disponemos de los factores VIII, IX y factor VII activado, entre otros. Con estos productos se evita la transmisión de enfermedades, por lo que en muchos países desarrollados es el tratamiento de elección. Sin embargo, aún quedan problemas por resolver (generación de anticuerpos, coste), por lo que persiste el debate sobre la mejor estrategia terapéutica:

- *Concentrado de factor VIII*: preparado a partir del fraccionamiento de la mezcla de PFC de miles de donantes. El tratamiento por calor o soluciones químicas inactiva el virus de la hepatitis B y el de la inmunodeficiencia humana (VIH). La conservación se realiza a 4 °C y está indicado en el tratamiento de la hemofilia A. Como hemos comentado, actualmente también se utilizan concentrados de alta pureza y factor VIII recombinante (véase capítulo 28).
- *Concentrados de complejo protrombínico*: se obtiene, al igual que el factor VIII, por fraccionamiento a partir de mezclas de plasma y tratamiento por calor. Contiene factores II, VII, IX y X. Su indicación básica es el tratamiento de la hemofilia B, aunque para esta enfermedad también existe el factor IX recombinante. El concentrado de complejo protrombínico se puede usar en deficiencias congénitas de factores VII y X, así como en el tratamiento de pacientes con inhibidores adquiridos de factor VIII (actividad de

derivación sobre dicho factor). Está contraindicado en deficiencias adquiridas del complejo de la protrombina asociadas a hepatopatía, en las que su uso se ha relacionado con el desarrollo de trombosis y CID, debido a los bajos niveles de antitrombina III (AT-III) circulante en estos pacientes.

- *Concentrado de AT-III*: indicado en el tratamiento de la deficiencia hereditaria de AT-III en pacientes que padecen trombosis y, profilácticamente, cuando son sometidos a cirugía. Su uso en las deficiencias adquiridas es controvertido.

AFÉRESIS TERAPÉUTICAS

La exanguinotransfusión (cuyo uso más frecuente es el tratamiento de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido [EHFRN]), las citaféresis terapéuticas (en el tratamiento de síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos) o las plasmaféresis terapéuticas también forman parte de la medicina transfusional. Todos estos procedimientos eliminan componentes celulares o plasmáticos anómalos, en número o concentraciones anormales, o aportan al paciente componentes en los que es deficitarios.

Plasmaféresis terapéuticas

Su objetivo y sus indicaciones se resumen en las tablas X y XI.

Exanguinotransfusión

A través de este procedimiento eliminamos grandes cantidades de hematíes de un paciente (>80% de la masa de eritrocitos) y hacemos reposición con hematíes normales de un donante.

Tabla X. Objetivo del tratamiento con plasmaféresis

- Reducir/eliminar:
 - Anticuerpos
 - Complejos inmunes
 - Proteínas/paraproteínas
 - Tóxicos
- Aportar algún componente plasmático en el que el paciente sea deficitario: su indicación es la púrpura trombocitopénica trombótica, para aportar la metaloproteasa (ADAMTS13)

Tabla XI. Indicaciones de las plasmaféresis terapéuticas

- Enfermedades neurológicas:
 - Síndrome de Guillain-Barré agudo
 - Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda/crónica
 - Enfermedad desmielinizante inflamatoria aguda del sistema nervioso central
 - Miastenia grave
- Enfermedades renales:
 - Síndrome de Goodpasture
- Enfermedades metabólicas:
 - Hipercolesterolemia familiar (adsorción selectiva)
 - Síndrome de Refsum
- Enfermedades autoinmunes y reumáticas:
 - Crioglobulinemia
 - Púrpura trombocitopénica idiopática (inmunoadsorción)
 - Artritis reumatoide (inmunoadsorción; linfoplasmaféresis)
 - Crisis agudas de lupus eritematoso sistémico
- Enfermedades hematológicas:
 - Hiperviscosidad por paraproteinemia
 - Fallo renal agudo en el mieloma múltiple
 - Púrpura trombocitopénica trombótica
 - Hemólisis inmune por aglutininas A/B en:
 - Trasplante de progenitores hematopoyéticos ABO incompatibles
 - Trasplante de órganos sólidos ABO incompatibles
 - Púrpura postransfusión
 - Hemorragia asociada a inhibidores de la coagulación circulantes
 - Linfoma de células T cutáneo (fotoféresis)

Aunque asociamos la exanguino-transfusión al tratamiento de la EHFRN, puede estar indicada en el adulto en:

- Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías.
- Intoxicaciones: hemoglobinemia, metahemoglobinemia, intoxicación por dióxido de carbono.
- Hemólisis fulminante.
- Otras: malaria, babesiosis.

Citaféresis terapéuticas

- *Trombocitoaféresis*: indicada en pacientes con trombocitosis esencial hemorrágica. Únicamente si al elevado número de plaquetas ($>1.000.000/\mu\text{l}$) se asocian síntomas de trombosis y/o hemorragia. La eficacia del tratamiento es transitoria.
- *Leucitoaféresis terapéutica*: está indicada para el tratamiento y/o prevención del síndrome hiperleucocitósico en leucemias mieloides y linfoides, evitando así la morbimortalidad precoz asociada a la obstrucción de vasos a nivel cerebral y pulmonar, y las complicaciones renales y metabólicas asociadas a la lisis tumoral en el inicio del tratamiento.
- *Eritrocitoaféresis terapéuticas*: el uso de separadores para eliminar hematías normales (eritroféresis) es frecuente en el momento actual en dos entidades:
 - *Policitemia vera*: como alternativa a la sangría convencional. El objetivo es evitar los efectos de la hiperviscosidad y de la hipervolemia asociadas al aumento de la masa total de eritrocitos.
 - *Hemocromatosis*: para reducir el depósito de hierro al estimular la eritropoyesis.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSIÓN

Aunque la transfusión de CS es uno de los tratamientos médicos más seguros, persisten riesgos residuales, tanto asociados al acto transfusional como a largo plazo, los cuales se enumeran en las tablas XII y XIII.

Dado que en la última década, en los sistemas de hemovigilancia de todos los países, las reacciones hemolíticas agudas, la infección bacteriana y el daño pulmonar agudo son la causa de morbimortalidad asociada a la transfusión más frecuente, los consideramos específicamente a continuación.

Reacciones hemolíticas agudas

Causa

La mayoría son causadas por transfusión de CH ABO incompatibles: por ejemplo, la transfusión de sangre A, B o AB a un paciente O. Los anticuerpos anti-A y/o anti-B pueden activar la secuencia completa del complemento, lo que, además de producir la hemólisis intravascular aguda, implica la activación del sistema de la coagulación y la liberación de aminas vasoactivas. Todo ello puede llevar al desarrollo de CID, trastornos vasomotores y fracaso renal, y puede conducir a la muerte. Generalmente se deben a errores humanos en el etiquetado de las muestras pretransfusionales o de la identificación del paciente en el momento de la administración. Constituyen la causa de muerte evitable asociada a transfusión más frecuente.

La hemólisis aguda de causa no inmune puede producirse por calentamiento inapropiado del CH, por la administración en la misma vía de

Tabla XII. Reacciones adversas inmediatas de la transfusión

- Inmunológicas:
 - Febril, no hemolítica
 - Alérgica/anafiláctica
 - Reacción transfusional hemolítica
 - Daño pulmonar agudo asociado a transfusión
- No inmunológicas:
 - Fallo cardíaco congestivo
 - Contaminación bacteriana: sepsis
 - Hemólisis: calentamiento inadecuado, congelación, líquidos hipotónicos, daño mecánico
 - Embolia

Tabla XIII. Efectos adversos retardados de la transfusión

- Hemólisis retardada
- Aloinmunización
- Enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión
- Efectos inmunomoduladores
- Hemosiderosis
- Transmisión de enfermedades infecciosas: virus, protozoos, priones

soluciones hipertónicas o hipotónicas, o su paso a la circulación en grandes volúmenes a partir de lavados vesicales.

Clínica

La clínica consiste en escalofríos, fiebre, dolor a lo largo de la vena por la que se está realizando la transfusión, dolor lumbar o torácico, disnea, hipotensión, orina oscura y hemorragia incontrolada por CID.

Tratamiento

Consiste en la supresión inmediata de la transfusión y su notificación

al Servicio de Transfusión. Estos pacientes generalmente requieren ser ingresados en unidades de cuidados intensivos para el tratamiento de la hipotensión y el abordaje apropiado para evitar el fracaso renal y la CID, que habitualmente requiere mantener un flujo urinario superior a 100 ml/h perfundiendo suero fisiológico, manitol y diuréticos, aminas vasoactivas si existe hipotensión y diálisis si acontece insuficiencia renal.

Prevención

Es el aspecto fundamental. Es preciso realizar el seguimiento de los proce-

dimientos a lo largo de todo el proceso transfusional, con identificación apropiada de muestras, CS y del paciente en la cabecera de la cama, de forma rigurosa.

Contaminación bacteriana/sepsis

Causa

Las bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, pueden contaminar los CS en el momento de la colecta y multiplicarse durante el almacenamiento. El CS implicado con mayor frecuencia en esta complicación es el concentrado de plaquetas.

Clínica

Consiste en fiebre muy alta durante la transfusión o en las horas inmediatamente posteriores, escalofríos, hipotensión grave, náuseas y/o diarrea.

Tratamiento

Se debe suspender la transfusión y notificarlo al Servicio de Transfusión, e iniciar el tratamiento de soporte y la antibioterapia de amplio espectro. Asimismo, ha de realizarse hemocultivo del paciente y cultivo del CS implicado.

Prevención

Se debe proceder a la inspección del mismo antes de la transfusión; algunas bacterias modifican el aspecto del mismo (color anormal, coágulos, agregados, hemólisis). No se ha de prolongar la infusión del CS más tiempo del especificado en los procedimientos de administración.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

Esta lesión, denominada en inglés “transfusion related acute lung injury” (TRALI), es poco frecuente pero muy grave. La sospecha clínica debe hacerse en pacientes que 2 a 8 h después de la transfusión desarrollan dificultad respiratoria con edema pulmonar bilateral e hipoxemia, sin que exista causa cardiogénica o pulmonar para la misma. La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales o alveolares bilaterales

Etiopatogenia

- Presencia de anticuerpos antileucocito en plasma del donante frente a antígenos de neutrófilos, antígenos HLA I, II, etc.
- Liberación de sustancias biológicamente activas durante el almacenamiento: citocinas, lípidos que activan el complemento y conducen al secuestro de leucocitos en el pulmón, produciendo daño del endotelio vascular.
- Paso de agua desde el intersticio pulmonar al alveolo: edema agudo de pulmón.

Tratamiento

Consiste en dar soporte respiratorio a los pacientes (pueden necesitar ventilación mecánica).

En la tabla XIV se recoge un resumen de las reacciones inmediatas, clasificadas por su gravedad y la actitud que debemos adoptar cuando se producen.

Tabla XIV. Efectos adversos inmediatos de la transfusión y su tratamiento

Signos	Síntomas	Posible causa	Tratamiento
Reacciones leves			
Urticaria/ exantema	Prurito	Alérgica	<ul style="list-style-type: none"> • Parar la transfusión • Valorar al paciente • Antihistamínico • Restablecer la transfusión si no hay otros síntomas
Reacciones moderadas			
Enrojecimiento	Ansiedad	Alérgica (gravedad moderada)	<ul style="list-style-type: none"> • Parar la transfusión y mantener vía i.v. con solución salina • Avisar al médico
Urticaria	Prurito	Reacción alérgica febril transfusional	
Escalofríos Fiebre	Palpitaciones Disnea leve Cefalea	no hemolítica: anticuerpos a leucocitos o plaquetas, anticuerpos a proteínas incluyendo IgA, posible contaminación con pirógenos y/o bacterias	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistamínico, paracetamol • Investigación de la reacción: enviar el CS muestras del paciente
Inquietud Taquicardia			
Reacciones graves			
Escalofríos Fiebre	Ansiedad Dolor torácico	Hemólisis aguda intravascular	<ul style="list-style-type: none"> • Parar la transfusión y mantener la vía i.v., con solución salina
Desasosiego Hipotensión Taquicardia	Dolor en el punto de infusión Dificultad respiratoria	(¿error transfusional?) Contaminación bacteriana/shock séptico	<ul style="list-style-type: none"> • Según las necesidades del paciente: <ul style="list-style-type: none"> – Infusión de líquidos para evitar la hipotensión – Oxigenoterapia en dificultad respiratoria – Adrenalina y esteroides en reacción anafiláctica – Diuréticos en sobrecarga de volumen
Orina oscura Hemorragia inexplicable (CID)	Dolor lumbar/dorsal Cefalea Disnea	Sobrecarga de líquidos Reacción anafiláctica Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	<ul style="list-style-type: none"> • Registrar el problema en el impreso apropiado y enviarlo a ST con el CS implicado y muestras de sangre postransfusionales • Tratamiento posterior de acuerdo según la causa
<p>CID: coagulación intravascular diseminada; CS: componente sanguíneo; i.v. intravenosa; IgA: inmunoglobulina A; ST: servicio de Transfusión.</p>			

CITOGENÉTICA EN HEMATOLOGÍA

***Por el Dr. J. M.^a Hernández**

Introducción. Técnicas de análisis genético. Aplicaciones de la citogenética molecular. Conclusiones.

INTRODUCCIÓN

La posibilidad de estudiar el núcleo celular ha ofrecido, desde ya hace muchos años, un conocimiento fundamental de los cambios genéticos responsables de los procesos que suceden durante la transformación maligna de las células. Además de su aplicación en las hemopatías malignas, el estudio cromosómico es indispensable en otras enfermedades hematológicas como la anemia de Fanconi y en el seguimiento del injerto en los pacientes trasplantados siempre que el receptor y el donante sean de distinto sexo. A las técnicas de citogenética convencional se ha añadido la metodología de hibridación fluorescente *in situ* (FISH, del inglés *fluorescent in situ hybridization*), que permite la visualización dentro del núcleo (en interfase o en metafase) de las sondas marcadas con fluorocromos y que reconocen secuencias génicas específicas. La incorporación de nuevos fluorocromos ha permitido, además, que las posibilidades de hibridación se multipliquen y sea posible marcar cada

cromosoma en un color, lo que se denomina "cariotipo en colores" o SKY (del inglés *spectral karyotyping*). En la última década, a estas metodologías se ha unido la posibilidad de analizar, en un solo experimento, la expresión de la mayoría de los genes o de sus polimorfismos, mediante la aplicación de los biochips. Incluso más recientemente ha sido posible secuenciar todo el genoma humano y ya se dispone de los primeros datos de la secuenciación de genomas completos de algunas neoplasias. Por tanto, el estudio del genoma y del transcrito celular es un campo en continua evolución que permite avanzar de manera notable en el conocimiento de las alteraciones genéticas de las células tumorales.

La aplicación de estas metodologías al estudio de las hemopatías malignas ha ayudado en su clasificación y, en muchas ocasiones, la presencia de estas aberraciones citogenéticas ha contribuido a establecer el pronóstico de la enfermedad e incluso indicar tratamientos específicos. Por todo ello, muchas decisiones terapéuticas están basadas en estos hallazgos genéticos.

TÉCNICAS DE ANÁLISIS GENÉTICO

Citogenética convencional

A pesar de que las técnicas de citogenética convencional cuentan con casi medio siglo de existencia, siguen proporcionando una valiosa información clínica, por lo que son uno de los pilares en los que se sustenta el diagnóstico de las hemopatías. En la actualidad el análisis de los cromosomas es obligado en el estudio de la sangre, en el caso de las cromosopatías y de la medula ósea (MO) en las hemopatías malignas. En algunas ocasiones, se dispone de sondas específicas que complementan los hallazgos obtenidos por citogenética. En otras, el diagnóstico se basa exclusivamente en el cariotipo de los pacientes, como en el caso de la determinación de roturas cromosómicas, hallazgo característico de los pacientes con anemia de Fanconi. La muestra que se cultiva en los estudios citogenéticos puede proceder de cualquier tejido: sangre, MO, líquido amniótico, ganglio, bazo, masas o derrames tumorales. Es imprescindible que la muestra no esté contaminada en el momento de su cultivo y que el transporte hasta el laboratorio de citogenética sea lo más rápido posible. Las condiciones de cultivo varían en relación con el tipo de tejido que se pretende analizar y con el diagnóstico de sospecha de la enfermedad. Una vez cultivada, se procede a la recolección de los cromosomas y, posteriormente, éstos se tiñen adoptando el patrón característico de bandeado cromosómico.

Tanto la definición de clonalidad como la nomenclatura citogenética son revisadas periódicamente por un comi-

té internacional de expertos, el International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN). La nomenclatura del ISCN es el idioma que permite la comprensión de las alteraciones citogenéticas. Éstas se ordenan de manera numérica, comenzando por el primer cromosoma afectado en una alteración. En el caso de las alteraciones numéricas, el cromosoma afectado va precedido de un signo que indica su ganancia o su pérdida (por ejemplo, +8 en caso de un cromosoma 8 adicional, o -5 en caso de pérdida del cromosoma 5). Las alteraciones estructurales son más difíciles de anotar, pero siguen los mismos principios. Así, la presencia de una $t(9;22)(q34;q11)$ significa que hay intercambio recíproco de material entre los cromosomas 9 y 22, y más en concreto entre la banda q34 del cromosoma 9 y la banda q11 del cromosoma 22.

Para que un hallazgo citogenético sea considerado clonal y, por tanto, patológico, es preciso que, al menos, dos mitosis tengan una ganancia del mismo cromosoma o presenten la misma alteración estructural. En el caso de las pérdidas, denominadas "monosomías", es necesario que tres metafases o más presenten la pérdida del mismo cromosoma.

Los principales tipos de alteraciones citogenéticas, tanto numéricas como estructurales, y su significado se recogen en la tabla I. Cuando hay varias alteraciones citogenéticas, el cariotipo se denomina "complejo", si bien el número de cromosomas necesarios para que un cariotipo se considere complejo difiere entre los grupos de investigadores (más de tres o más de cinco). La presencia de un cariotipo complejo se asocia a mal pronóstico, pues supone la existencia de un daño cromosómico muy importante en el tumor analizado.

Tabla I. Principales tipos de alteraciones citogenéticas

Abreviatura	Significado	Concepto	Ejemplo
+	Trisomía	Ganancia de un cromosoma	+8
-	Monosomía	Pérdida de un cromosoma	-7
t	Traslocación	Intercambio recíproco de material genético entre dos o más cromosomas	t(9;22)
der	Cromosoma derivado	Intercambio no recíproco de material genético entre dos o más cromosomas	der(9)t(9;22)
del	Deleción	Pérdida de material genético dentro de un brazo de un cromosoma	del(5)
inv	Inversión	Intercambio recíproco de material genético dentro del mismo cromosoma	inv(16)
i	Isocromosoma	Pérdida completa de un brazo de un cromosoma acompañada de la duplicación del otro brazo	i(17)(q10)

Hibridación fluorescente 'in situ'

La FISH utiliza sondas específicas de centrómeros o de regiones específicas de cromosomas marcadas con un fluorocromo. Tras la hibridación con núcleos en interfase o en metafase, es posible observar la presencia de ganancias, pérdidas o fusiones entre genes. Esta metodología se usa cada vez más para confirmar el diagnóstico de las hemopatías que tienen una alteración característica, como la t(9;22) en la leucemia mieloide crónica (LMC) (fusión *BCR/ABL*) o la t(15;17) en la leucemia aguda promielocítica (fusión *PML/RARA*). Como hemos visto

a lo largo de los capítulos previos, su uso ha contribuido a un mejor seguimiento de la enfermedad en los pacientes con alteraciones específicas, numéricas o estructurales en el momento del diagnóstico.

La FISH consiste en la detección de secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) previamente marcadas con fluorescencia sobre cromosomas o núcleos celulares fijados sobre un portaobjetos, usando para ello un microscopio de fluorescencia, acoplado, en ocasiones, a un sistema de captura y procesamiento de las imágenes. A diferencia de la citogenética convencional, la mayoría de las técnicas de FISH no precisan de células tumorales en

división, por lo que es de gran ayuda en el estudio de muestras en las que no se han obtenido metafases. Además puede aplicarse directamente sobre células extendidas de sangre periférica o MO, improntas de tejido en fresco o congelado, y tejido seccionado y parafinado.

Sondas para hibridación fluorescente 'in situ'

Se dispone de un gran número de sondas para el estudio de las alteraciones genéticas frecuentes en las neoplasias. Estas sondas están marcadas directamente con fluorocromos, lo que facilita su uso, y permite una detección rápida y eficaz de las alteraciones numéricas, de las pérdidas y de los reordenamientos tanto en metafase como en interfase celular. Las sondas usadas en la FISH se pueden clasificar en:

- *Sondas centroméricas.* Son específicas de cada centrómero, por lo que sirven para diferenciar los cromosomas entre sí. Los centrómeros contienen secuencias repetitivas de ADN, específicas de cada uno de ellos (con la excepción, en los humanos, de los centrómeros de los cromosomas 13 y 21, que contienen muchas homologías). Por ello, son el tipo de sondas indicado para estudiar las alteraciones numéricas, como las trisomías y las monosomías.
- *Sondas que hibridan simultáneamente con múltiples secuencias del cromosoma.* Se denominan "sondas de pintado cromosómico" a aquellos fragmentos de ADN que se obtienen mediante separación cromosómica por citometría de flujo y se marcan

directamente mediante preparado DOP-PCR. Sólo pueden utilizarse en metafase y sirven para detectar alteraciones estructurales (traslocaciones, cromosomas marcadores, derivativos, etc.) difíciles de identificar con la citogenética convencional, como la t(12;21) en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) B del niño (fig. 1).

- *Sondas que hibridan con una única secuencia de ADN.* Estas sondas permiten sobre todo detectar reordenamientos estructurales de genes o de regiones cromosómicas concretas. Para poder utilizarlas es necesario conocer *a priori* la región candidata a estudio en cada enfermedad. Sus aplicaciones son: 1) la detección de traslocaciones cromosómicas tales como la t(9;22)(q34;q11), con fusión de los genes *BCR* y *ABL*, en la LMC (fig. 2), o la t(11;14)(q13;q32), donde *BCL-1* se trasloca a la región de la cadena pesada de las Ig, en el linfoma del manto (fig. 3); 2) el estudio de pérdidas de genes concretos, como el gen *p53* o el *ATM*, y 3) el estudio de genes que se amplifican, es decir, se multiplican de manera considerable en el núcleo de la célula tumoral, como *C-MYC* en el linfoma de Burkitt o en algunas leucemias agudas.

Otras técnicas de hibridación fluorescente 'in situ'

Hibridación genómica comparada

En la hibridación genómica comparada (HGC) se produce la hibridación

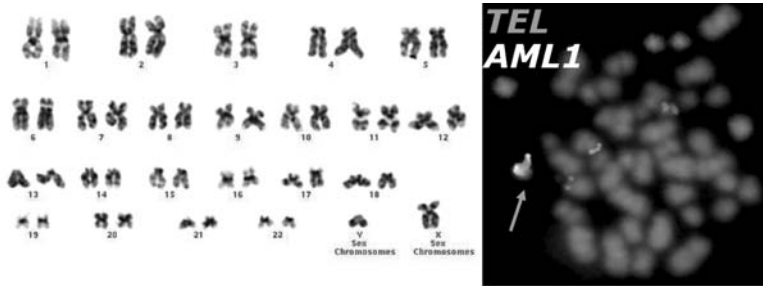


Fig. 1. Paciente con leucemia aguda linfoblástica B. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). $t(12;21)(p13;q22)$ *TEL-AML1 ETV6-CBFA2*. Esta traslocación no se observa mediante citogenética convencional.

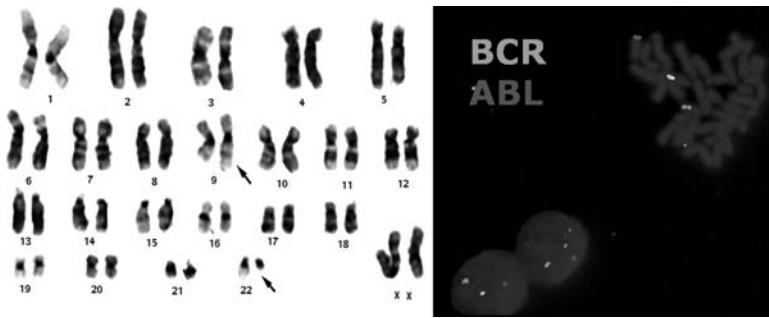


Fig. 2. Paciente con leucemia mieloide crónica. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). $t(9;22)(q34;q11)$. Fusión *BCR/ABL*.

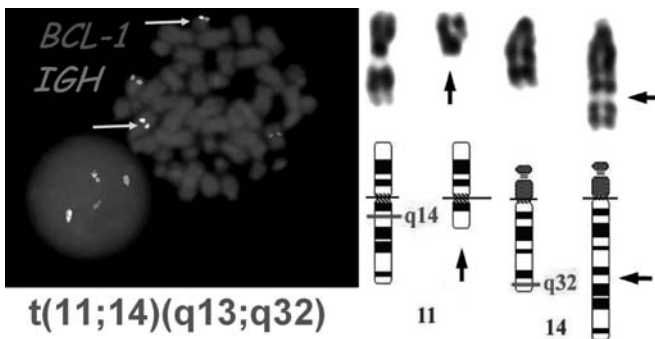


Fig. 3. Paciente con linfoma de células del manto. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). $t(11;14)(q13;q32)$.

de ADN tumoral y normal frente a cromosomas normales. Esta técnica presenta la ventaja de no necesitar material en fresco, ya que el ADN se puede obtener de tejido en parafina. Con ella se pueden conocer alteraciones numéricas (pérdidas o ganancias de material genómico), pero no la presencia de traslocaciones recíprocas. Su aplicación al estudio de los tumores ha puesto de manifiesto que en la mayoría de las neoplasias hay alteraciones genéticas.

La HGC se ha aplicado en las hemopatías malignas en las que las ganancias y pérdidas de material genómico constituyen un factor pronóstico (por ejemplo, las LAL o el mieloma múltiple [MM]) y ha demostrado la presencia de cariotipos hiperdiploides o hipodiploides en estas enfermedades.

Hibridación 'in situ' multicolor

En la hibridación *in situ* multicolor se usa una combinación de fluorocromos para visualizar varias regiones cromosómicas. Con esta técnica es posible pintar cada cromosoma en un color e, incluso, marcar de manera distinta cada una de las bandas cromosómicas. Se usa para determinar qué cromosomas están implicados en el caso de los cariotipos complejos o cuando los cromosomas afectados no están bien definidos.

Biochips

Un biochip o *microarray* permite el análisis de grandes cantidades de genes o de secuencias genéticas en un solo experimento. En esencia, los biochips son colecciones ordenadas de oligonucleótidos fijados a un soporte sólido, aunque sobre éste pueden fijarse otras estructuras como cADN, BAC (cromosomas artificiales de bacterias), etc. Tras el

marcaje del ADN o del ácido ribonucleico (ARN) de la muestra que se quiere analizar y su posterior hibridación al biochip, es posible analizar, en un solo experimento, la mayoría de las secuencias génicas o de los ARN de un conjunto de células. Los biochips se han aplicado al estudio de las leucemias y de los linfomas. EL análisis del perfil de expresión génica (ARN) ha demostrado que cada tipo molecular de leucemia aguda, LAL o mieloblástica (LAM), tiene unas características propias y distintivas. Es decir, que la expresión de los genes de la LAM con t(8;21) no tiene nada que ver con la expresión génica de la LAM con inv(16) o con la leucemia aguda promielocítica con (15;17). Su aplicación al estudio de los linfomas no Hodgkin (LNH) ha definido nuevos tipos dentro del grupo de los linfomas difusos de células grandes, que presentan pronósticos diferenciados. Los estudios de ADN mediante biochips han definido nuevas regiones cromosómicas alteradas en las hemopatías malignas y representan una herramienta complementaria a la citogenética molecular.

Secuenciación del genoma tumoral

El creciente desarrollo de todas las metodologías de estudio del ADN debido a la secuenciación completa del genoma humano junto con los avances en el campo de la química, robótica e informática ha permitido que la secuenciación completa del genoma tumoral sea una realidad. Después de la obtención de la secuencia completa de nuestro genoma, los esfuerzos se centran en definir las alteraciones más frecuentes y comunes en el genoma de los distintos tipos de cáncer. Ya se conoce la secuencia completa de algunas LAM

y LLC. Aunque este campo está aún en fase de investigación, es presumible que se produzcan avances sustanciales en un plazo breve de tiempo.

APLICACIONES DE LA CITOGENÉTICA MOLECULAR

Estudios en sangre periférica

La citogenética es aún la técnica de elección en el estudio de las cromosopatías. En Hematología es importante el estudio de los linfocitos normales de la sangre periférica en las siguientes situaciones:

- *Seguimiento del injerto tras el trasplante de progenitores de donante de distinto sexo.* Aunque los estudios de microsatélites son muy útiles en la monitorización del injerto en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, los estudios de citogenética molecular permiten efectuar el seguimiento del injerto de manera cuantitativa cuando hay disparidad de sexo entre donante y el receptor.
- *Anemia de Fanconi.* Esta anemia congénita se produce por un defecto en la reparación del ADN. En consecuencia, los estudios citogenéticos ponen de manifiesto la presencia de roturas en las cromátidas. Dado que hay varios genes implicados en esta enfermedad, el cribado mediante el estudio citogenético es indispensable como primer paso en el diagnóstico de la anemia de Fanconi.

Estudios en médula ósea

La mayoría de los análisis cromosómicos de las hemopatías malignas se lle-

van a cabo en la MO. El estudio citogenético es indispensable en cualquier leucemia (aguda o crónica) y en los síndromes mielodisplásicos (SMD). También es recomendable en los síndromes mieloproliferativos (SMP), aunque en aquellos que presenten la mutación de *JAK2* no sería indispensable. En algunas enfermedades, como en los SMD y en la LMC, la citogenética es la base del diagnóstico, mientras que en las leucemias agudas su principal aplicación es con fines pronósticos. En las tablas II y III se muestran las alteraciones citogenéticas encontradas con más frecuencia en las hemopatías malignas, en relación con traslocaciones y con ganancias o pérdidas de material genético, respectivamente. Por su gran interés práctico, en las tablas IV y V se exponen por separado las alteraciones citogenéticas que definen el diagnóstico y el pronóstico de estas enfermedades, que pasamos a discutir con detalle.

Leucemias agudas mieloblásticas

Junto con la edad, los hallazgos citogenéticos son el factor pronóstico más importante en las LAM. La presencia de una *t(15;17)*, *t(8;21)* o de una *inv(16)*, es decir, de una leucemia aguda promielocítica o de una leucemia de los genes *core binding factor* se asocia a un pronóstico favorable (fig. 4). Por el contrario, la presencia de un cariotipo complejo, de reordenamientos del cromosoma 3, alteraciones del cromosoma 5, el cariotipo hipodiploide (menos de 46 cromosomas) y las pérdidas del cromosoma 7, condicionan un pronóstico muy desfavorable. El resto de las alteraciones, tales como la presencia de una trisomía 8, de reordenamientos del gen *MLL* o un cariotipo normal suelen asociarse a pronóstico intermedio (tabla II).

Tabla II. Alteraciones citogenéticas con intercambio de material genético más características de las hemopatías malignas

Traslocación	Genes fusionados	Enfermedad
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR/ABL</i>	LMC, LAL-B
t(8;21)(q21;q22)	<i>RUNX1/RUNX1T1</i> ¹	LAM
inv(16)(p13q22)	<i>CBFB/MYH11</i>	LAM M4 Eo
t(15;17)(q22;q12)	<i>PML/RARA</i>	Leucemia promielocítica
t(9;11)(p22;q23) ²	<i>MLL3/MLL</i>	LAM
t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK/NUP214</i>	LAM
inv(3)(q21q26)	<i>RPN1/EV11</i>	LAM
t(1;22)(p13;q13)	<i>RBM15/MKLI</i>	LAM megacarioblástica
t(5;12)(q31;p13)	<i>PDGFRBeta/ETV</i>	LMMC Eo
t(4;11)(q21;q23) ²	<i>AF4/MLL</i>	LAL
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6/RUNX1</i> ³	LAL-B
t(1;19)(q23;p13)	<i>TCF3/PBX1</i> ⁴	LAL-B
t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1/IGH</i>	LCM, MM
t(14;18)(q32;q21)	<i>IGH/CCND2</i>	Linfoma folicular
t(11;18)(q21;q21)	<i>API2/MALT1</i>	Linfoma MALT extranodal
t(8;14)(q24;q32)	<i>C-MYC/IGH</i>	Linfoma de Burkitt
t(4;14)(p16;q32)	<i>FGFR3,MMSET/IGH</i>	MM
t(14;16)(q23;q23)	<i>IGH/CMAF</i>	MM

¹También llamados *AML1/ETO*. ²El gen *MLL* puede reordenarse con muchos otros genes. ³También denominada *TEL/AML1*. ⁴También denominada *E2A/PBX1*
LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LCM: linfoma de células del manto; LMC: leucemia mieloide crónica; LMMC Eo: leucemia mielomonocítica crónica con eosinofilia; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas. MM: mieloma múltiple.

Leucemias agudas linfoblásticas

Al igual que en las LAM, la edad y la presencia de alteraciones citogenéticas son los determinantes del pronóstico en las LAL-B. Así, el hallazgo de un cariotipo hiperdiploide (con más de 50 cromosomas) o la presencia de una t(12;21) se

asocian a buen pronóstico (fig 1), mientras que la t(9;22), los reordenamientos del gen *MLL* y la existencia de un cariotipo hipodiploide se asocian a peor pronóstico. En las LAL-T no ha sido posible definir qué alteraciones condicionan el pronóstico, pero los perfiles de expresión génica han determinado que la expresión de los genes de la familia *HOX* puede influir en éste.

Tabla III. Alteraciones citogenéticas con ganancia o pérdida de material genético observadas con más frecuencia en las hemopatías malignas

Alteración	Genes implicados	Enfermedad
+8	¿?	LAM, SMD, SMP
-7	¿?	LAM, SMD, SMP
5q-	<i>RPS14/CTNNA1</i>	SMD, LAM
7q-	¿?	SMD, LAM, SMP, LEZM
20q-	¿?	SMD, SMP
13q-	¿?	LLC, MM
11q-	<i>ATM</i>	LLC
17p-	<i>p53</i>	LLC, MM
+12	¿?	LLC, LNH
6q-	¿?	SLP, LNH
+3	¿?	Linfomas marginales
i(17)(q10)	<i>p53</i>	LMC en crisis blástica

LAM: leucemia aguda mieloblástica; LEZM: linfoma esplénico de la zona marginal; LLC: leucemia linfática crónica; LMC: leucemia mieloide crónica; LNH: linfomas no hodgkinianos; MM: mieloma múltiple; SLP: síndromes linfoproliferativos; SMD: síndromes mielodisplásicos; SMP: síndromes mieloproliferativos.

Síndromes mieloproliferativos

El diagnóstico de LMC se basa en la presencia de la t(9;22), el cromosoma Filadelfia (Ph), aunque en el 10% de los casos esta alteración sólo es visible por técnicas de FISH o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (fig. 2). En la crisis blástica de la LMC es frecuente observar otras alteraciones añadidas, como la presencia de un doble cromosoma Ph, +8, +19, -Y o isocromosoma del 17q. Las alteraciones citogenéticas son infrecuentes en el resto de los SMP, por lo que no es preciso realizar esta metodología en los casos con mutación de *JAK2*. Sin embargo, es importante realizar estudios de citogenética y de FISH en las LMC-Ph negativas, sobre todo porque algunas de ellas tienen reorde-

namientos de los genes *PDGFRalfa* o *PDGFRbeta* y estos pacientes responden bien a los inhibidores de la tirosina-cinasa (véase capítulo 12).

Síndromes mielodisplásicos

Este grupo de enfermedades son, en ocasiones, difíciles de diagnosticar y la presencia de alteraciones citogenéticas define la clonalidad del proceso. Por consiguiente, el estudio mediante citogenética molecular es una pieza indispensable en el diagnóstico de estos procesos. La alteración más frecuente es la pérdida de un fragmento en el brazo largo del cromosoma 5 (5q-), la +8 y las alteraciones del cromosoma 7 (7q- y -7). En los SMD, la citogenética no es sólo una herramien-

Tabla IV. Alteraciones citogenéticas que definen el diagnóstico de las enfermedades hematológicas

Citogenética	Genes implicados	Enfermedad
t(9;22)(q34;q11)	<i>M-BCR/ABL</i>	LMC
t(9;22)(q34;q11)	<i>mBCR/ABL</i>	LAL-B Ph positiva
t(15;17)(q22;q12)	<i>PML/RARA</i>	Leucemia promielocítica
inv(16)(p13q22)	<i>CBFB/MYH11</i>	LAM M4 Eo
del(5)(q13q31)	<i>RPS14/CTNNA1</i>	SMD 5q-/síndrome 5q-
t(5;12)(q31;p13)	<i>PDGFRBeta/ETV6</i>	LMMC Eo
t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1/IGH</i>	LCM
t(14;18)(q32;q21)	<i>IGH/CCND2</i>	Linfoma folicular
t(11;18)(q21;q21)	<i>API2/MALT1</i>	Linfoma MALT extranodal
t(8;14)(q24;q32)	<i>C-MYC/IGH</i>	Linfoma de Burkitt
t(8;13)(p11;q12)	<i>ZNF198/FGFR1</i>	EMP con reordenamiento de <i>FGFR1</i>
Normal	<i>PDGFRalfa/FIP1L1</i>	Leucemia eosinofílica crónica

EMP: enfermedad mieloproliferativa; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LCM: linfoma de células del manto; LMC: leucemia mieloide crónica; LMMC Eo: leucemia mielomonocítica crónica con eosinofilia; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas; SMD: síndrome mielodisplásico.

ta diagnóstica, sino que además constituye un factor pronóstico de primer orden y tiene un peso importante en todos los sistemas de estratificación pronóstica de los SMD (véase capítulo 15). Los pacientes con 5q- como alteración aislada, 20q- o -Y tienen buen pronóstico (fig. 5). Por el contrario, aquellos con cariotipos complejos, alteraciones del cromosoma 7 o isocromosoma 17q presentan un pronóstico desfavorable. El resto de las alteraciones citogenéticas se consideran de pronóstico intermedio.

Leucemia linfática crónica y síndromes linfoproliferativos

En la LLC es difícil obtener metafases analizables y es preferible estudiar estos casos por FISH. El estudio genético no tiene valor en el diagnóstico,

pero es un importante factor pronóstico (véase capítulo 16). Las alteraciones más frecuentes son la pérdida de un fragmento del brazo largo del cromosoma 13 (13q-) y la trisomía del 12. Las LLC con pérdida en 13q o sin alteraciones genéticas tienen un pronóstico favorable, mientras que los casos con pérdida de 17p (gen *P53*) o de 11q (gen *ATM*) tienen pronóstico adverso. Los casos con trisomía del cromosoma 12 presentan un pronóstico intermedio o adverso. El resto de los síndromes linfoproliferativos no presentan alteraciones citogenéticas recurrentes.

Mieloma múltiple

Al igual que ocurre en las LLC, en el MM no son frecuentes los casos con alteraciones citogenéticas y es preferi-

Tabla V. Alteraciones citogenéticas que definen el pronóstico en las hemopatías malignas

Citogenética	Enfermedad	Pronóstico
t(9;22)(q34;q11)	LMC	Bueno
t(9;22)(q34;q11)	LAL-B Ph positiva	Malo
t(15;17)(q22;q12)	Leucemia promielocítica	Bueno
inv(16)(p13q22)	LAM M4 Eo	Bueno
t(8;21)(q21;q22)	LAM	Bueno
Alteración/Del 5	LAM	Malo
-7/7q-	LAM	Malo
Alteración 3	LAM	Malo
Cariotipo complejo	LAM	Malo
t(4;11)(q21;q23)	LAL	Malo
Hipodiploide	LAL	Malo
Hiperdiploide	LAL	Bueno
t(12;21)(p13;q22)	LAL-B	Bueno
t(1;19)(q23;p13)	LAL-B	Intermedio
t(8;14)(q24;q32)	LAL-B	Bueno
del(5)(q13q31)	SMD 5q- / síndrome 5q-	Bueno
del(20)(q12)	SMD	Bueno
-Y	SMD	Bueno
-7/7q-	SMD	Malo
Cariotipo complejo	SMD	Malo

LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LAMM4Eo: leucemia aguda mieloblástica M4 con eosinofilia; LMC: leucemia mieloide crónica; SMD: síndromes mielodisplásicos.

ble analizar estos pacientes mediante FISH. La alteración más frecuente, al igual que ocurre en la LLC, es la pérdida de 13q, seguida de los reordenamientos del gen de la cadena pesada de las Ig (IG_H), localizado en 14q32. La presencia de una t(11;14) o la ausencia de alteraciones citogenéticas se asocia a buen pronóstico, mientras que la t(4;14), la t(14;16) y la pérdida de 13q, especialmente cuando se relaciona con estas alteraciones, así como la pérdida de 17p, condicionan un pronóstico adverso (véase capítulo 19).

Estudios en el ganglio o en el bazo

El estudio citogenético de los pacientes con LNH se suele realizar en el ganglio o en el bazo, aunque cuando hay infiltración de la MO o de la sangre periférica es posible realizarlo en estos tejidos. En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los LNH-B, la mayoría de estas neoplasias tienen una alteración citogenética característica, que casi

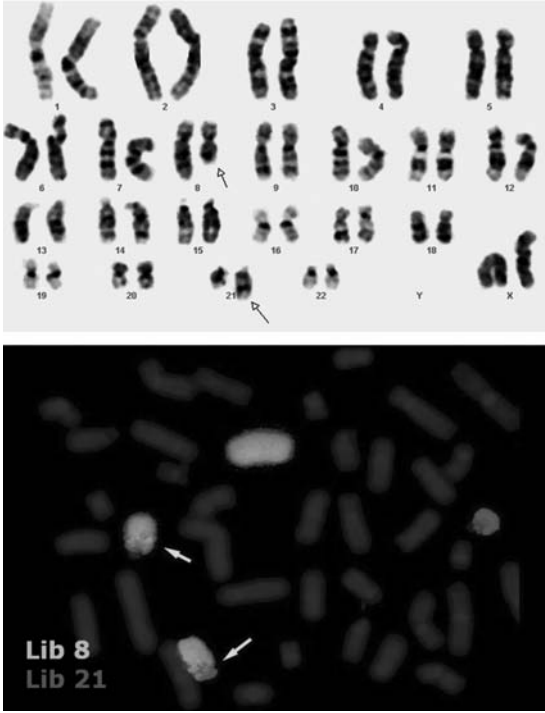


Fig. 4. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Leucemia aguda mieloblástica con t(8;21)(q21;q22) *AML1-ETO*.

siempre es una traslocación (véase capítulo 18). Los linfomas foliculares se caracterizan por presentar la t(14;18), los linfomas de las células del manto presentan la t(11;14) y en los linfomas difusos de células grandes (LDCG) es frecuente observar reordenamientos del gen *BCL6*, situado en 3q27, y más raramente la t(14;18). Los LDCG con reordenamientos de *BCL6* presentan una mayor respuesta al tratamiento, mientras que los casos con t(14;18) tienen peor pronóstico. Los linfomas de Burkitt presentan reordenamiento del gen *C-MYC*, situado en 8q24 y que puede reordenarse con *IGH*, t(8;14), o con los genes de las cadenas ligeras de las Ig (kappa o lambda), t(2;8) y t(8;22), respectivamente (tabla IV). En los linfomas de células marginales extranodales de bajo grado se observa la t(11;18), y esta alteración es la única que es exclusiva de un tipo de linfomas. Suele condicionar la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico erradicador del *Helicobacter pylori*. La alteración citogenética más frecuente de los linfomas esplénicos de la zona

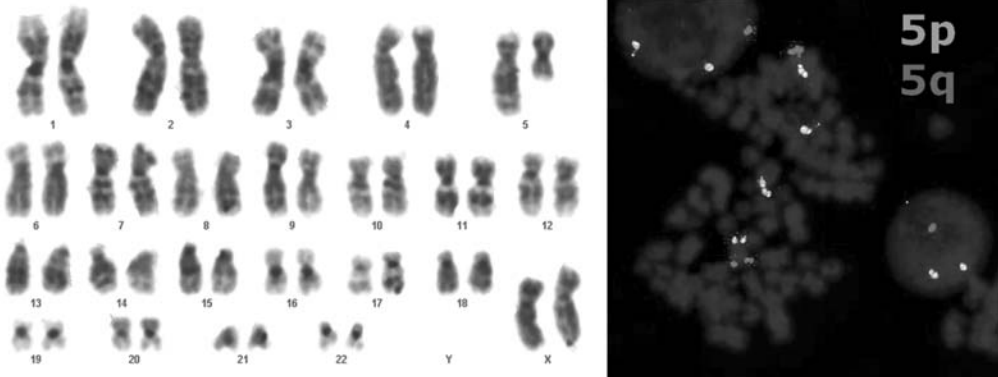


Fig. 5. Paciente con síndrome mielodisplásico. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). del(5)(q13q31).

marginal es la pérdida del brazo largo del cromosoma 7. Otro tipo de LNH como el anaplásico con expresión de *Ki-1* se asocia a la presencia de una t(2;5).

En los LNH-T puede haber alteraciones de los cromosomas 1, 7, 11 y 14, pero la presencia de alteraciones citogenéticas no es específica de ninguno de los tipos definidos en la clasificación de la OMS, y estas alteraciones no conllevan cambios en el pronóstico de estos pacientes. La rara enfermedad conocida como "neoplasia de la célula madre", en la que se combinan un LNH-T y un SMP, suele presentar una t(8;13). Por último, cabe reseñar que en la enfermedad de Hodgkin no es preciso hacer estudios citogenéticos porque no presenta alteraciones características.

CONCLUSIONES

De todo lo expuesto se puede concluir que las técnicas de análisis cromosómico son fundamentales en el

correcto estudio de las cromosopatías y del cáncer. La FISH es un complemento ideal de los clásicos estudios de citogenética convencional y, en conjunto, se denominan "citogenética molecular" porque sirven para analizar los genes dentro del núcleo, bien en interfase o en metafase. Estos estudios son indispensables en el momento del diagnóstico, condicionan el pronóstico de las hemopatías y ayudan en la monitorización de la enfermedad residual tras el tratamiento, por lo que en la actualidad se aplican de manera sistemática en el estudio de los pacientes con hemopatías malignas (tablas II a V). En un futuro próximo estas técnicas se complementarán con los estudios de biochips, que están comenzando a aplicarse en clínica, y con los de secuenciación del genoma completo, con lo que será posible conocer, en un solo experimento, el genoma y el transcrito de la célula tumoral, si bien su aplicación al diagnóstico está aún por desarrollarse.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 5.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Hoffman R, Furie B, Benz EJ, McGlave P, Silberstein LE, Shattil SJ. Hematology, basic principles and practice. 5.ª ed. Filadelfia: Elsevier Churchill Livingstone; 2009.

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, et al. Harrison's principles of internal medicine. 17.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2008.

Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Prchal J, Seligsohn U. Williams Hematology. 8.ª ed. Londres: McGraw-Hill; 2010.

Moraleta JM. Hematología. 2.ª ed. Madrid: Luzán 5; 1996.

Rozman C, Cardellac F. Farreras-Rozman. Medicina interna. 16.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2009.

San Miguel JF, Sánchez-Guijo F. Hematología: manual básico razonado. 3.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2009.

Sans-Sabrafén J, Besses C, Vives JL. Hematología clínica. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2006.

Sanz-Alonso MA, Carreras E. Manual práctico de hematología clínica. 3.ª ed. Sabadell: Ediciones Escofet Zamora; 2009.

Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Vardiman JW, et al., editores. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.

PÁGINAS WEB DE INTERÉS

- o <http://www.aehh.org>
- o <http://www.ash-sap.org>
- o <http://asheducationbook.hematologylibrary.org>
- o <http://www.hematology.org/>
- o <http://www.nccn.org>

- o <http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/doc>
- o <http://www.pathguy.com/lectures/spleen.htm>
- o <http://www.seth.es>
- o <http://www.sets.es/>

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA POR CAPÍTULOS

CAPÍTULO 1. HEMATOPOYESIS. HEMATÍES: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Méndez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom AR, Macarthur BD, Frenette PS, et al. Mesenchymal and hematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature*. 2010; 466(7308): 829-34.

Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*. 2008; 132: 631-44.

CAPÍTULOS 2 Y 3. ANEMIA: CONCEPTO. CLÍNICA. CLASIFICACIÓN/ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO Y OTRAS ANEMIAS MICROCÍTICAS

Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010: 338-47.

Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med*. 2005; 353: 498-507.

Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010; 116: 4754-61.

- Grotto HZ. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol.* 2008; 25: 12-21.
- Malempati S, Joshi S, Lai S, Braner DA, Tegtmeyer K. Bone marrow aspiration and biopsy. *N Engl J Med.* 2009; 361: e28.
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Somerfield MR, et al.; American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbopoetin in adult patients with cancer. *Blood.* 2010; 116: 4045-59.
- Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Weiss G, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood.* 2009; 113: 5277-86.
- Weiss G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1011-23.
- Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev.* 2008; 22: 65-74.
- Capellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008; 371: 64-74.
- Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev.* 2007; 21: 267-83.
- Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood.* 2008; 112: 3939-48.
- Zanella A, Fermo E, Bianchi P, Chiarelli LR, Valentini G. Pyruvate kinase deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev.* 2007; 21: 217-31.

CAPÍTULO 6. HEMOGLOBINOPATÍAS. TALASEMIAS

- Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 2010: 456-62.
- Arumugan P, Malik P. Genetic therapy for beta-thalassemia: from the bench to the bedside. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010: 445-50.
- Ataga KI. Novel therapies in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009: 54-61.
- Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, Gamble VN, Green BL, Schori M, et al. National institutes of health consensus development conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 932-8.
- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1135-46.
- Sabloff M, Chandy M, Wang Z, Logan BR, Ghavamzadeh A, Walters MC, et al. HLA-matched sibling bone marrow transplantation for beta-thalassemia major. *Blood.* 2011; 117: 1745-50.
- Vichinsky EP. Alpha thalassemia major: new mutations, intrauterine management and outcomes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009: 35-41.
- Wood JC, Kang BP, Thompson A, Giardina P, Hartz P, Coates TD, et al. The effect

CAPÍTULO 4. ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

- Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood.* 2008; 112: 2214-21.
- Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica.* 2006; 91: 1506-12.
- Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2007; 21: 113-30.

CAPÍTULO 5. ANEMIAS HEMOLÍTICAS CORPUSCULARES O INTRÍNECAS

- Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *B J Haematol.* 2004; 126: 455-74.

of deferasirox on cardiac iron in thalassaemia major: impact of total body iron stores. *Blood*. 2010; 116: 537-43.

**CAPÍTULO 7. ANEMIAS
HEMOLÍTICAS
EXTRACORPUSCULARES
O EXTRÍNSECAS**

- Garratty G. Drug-induced immune haemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 73-9.
- Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection and anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 87-93.
- Hoffman PC. Immune haemolytic anemia. Selected topics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 81-6.
- Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune haemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010; 116: 1831-8.
- Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev*. 2008; 22: 17-31.
- Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev*. 2008; 22: 1-15.

**CAPÍTULO 8.
GRUPOS SANGUÍNEOS. ANEMIAS
HEMOLÍTICAS POR
ALOANTICUERPOS. ENFERMEDAD
HEMOLÍTICA FETAL Y DEL RECIÉN
NACIDO**

- Anstee DJ. Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing. *Blood*. 2009; 114: 248-56.
- Brinc D, Lazarus A. Mechanisms of anti-D action in the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 185-91.
- Daniels G, Castilho L, Flegel WA, Fletcher A, Garratty G, Zelinski T, et al.; International Society of Blood Transfusion Committee on Terminology for Red Blood Cell Surface Antigens. International Society of Blood Transfusion Committee

on terminology for red blood cell surface antigens: Macao report. *Vox Sang*. 2009; 96: 153-6.

Sociedad Española de Trasplante (SET), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Documento de consenso de la SET y la SEGO para la prevención de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido. Marzo, 2008.

**CAPÍTULO 9.
INSUFICIENCIAS MEDULARES.
APLASIA MEDULAR**

- Bacigalupo A. Aplastic anemia: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007: 23-8.
- Dokal I, Vulliamy T. Inherited aplastic anaemias/bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*. 2008; 22: 141-53.
- Passweg JR, Marsh J. Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010: 36-42.
- Pinto FO, Leblanc T, Chamoussat D, Le Roux G, Brethon B, Soulier J, et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients with bone marrow failure. *Haematologica*. 2009; 94: 487-95.
- Shimamura A. Clinical approach to marrow failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 329-37.
- Vallejo C, Ruiz-Argüelles GJ. Insuficiencias medulares: aplasia medular adquirida y anemia de Fanconi. En: Sanz MA, Carreras E, editores. *Manual práctico de Hematología Clínica*. 3.ª ed. Molins del Rey: Editorial Antares; 2008. p. 77-91.

**CAPÍTULO 10.
LEUCOCITOS. PATOLOGÍA
DE LOS GRANULOCITOS.
AGRANULOCITOSIS**

- Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2353-65.
- Dale DC, Boxer L, Liles WC. The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood*. 2008; 112: 935-45.

- Dinauer MC. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol.* 2007; 412: 489-504.
- Kaplan J, De Dominicis I, Ward DM. Chediak-Higashi syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15: 22-9.
- Klein C. Congenital neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009: 344-350.
- Vulliamy TJ, Dokal I. Dyskeratosis congenita: the diverse clinical presentation and mutations in the telomerase complex. *Biochimie.* 2008; 90: 122-30.
- Xia J, Link DC. Severe congenital neutropenia and the unfolded protein response. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15: 1-7.
- chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood.* 2010; 116: 354-65.
- Lane SW, Scadden DT, Gilliland DG. The leukemic stem cell niche: current concepts and therapeutic opportunities. *Blood.* 2009; 114: 1150-7.
- Misaghian N, Ligresti G, Steelman LS, Bertrand FE, Bäsecke J, McCubrey JA, et al. Targeting the leukemic stem cell: the holy grail of leukemia therapy. *Leukemia.* 2009; 23(1): 25-42.
- Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Relling MV, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2730-41.
- Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Lo-Coco F, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009; 113: 1875-981.

**CAPÍTULO 11.
LEUCEMIAS. CONCEPTO Y
CLASIFICACIÓN. LEUCEMIAS
AGUDAS**

- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flannery G, Gralnick HR, Sultan C, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976; 33(4): 451-8.
- Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010: 7-12.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Bloomfield CD; et al.; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010; 115: 453-74.
- Foran JM. New prognostic markers in acute myeloid leukemia: perspective from the clinic. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010: 47-55.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Burnett AK, et al.; National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood.* 2010; 116: 354-65.
- Lane SW, Scadden DT, Gilliland DG. The leukemic stem cell niche: current concepts and therapeutic opportunities. *Blood.* 2009; 114: 1150-7.
- Misaghian N, Ligresti G, Steelman LS, Bertrand FE, Bäsecke J, McCubrey JA, et al. Targeting the leukemic stem cell: the holy grail of leukemia therapy. *Leukemia.* 2009; 23(1): 25-42.
- Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Relling MV, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2730-41.
- Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Lo-Coco F, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009; 113: 1875-981.
- Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Döhner H, et al.; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1909-18.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Bloomfield CD, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasm and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009; 114: 937-51.

**CAPÍTULOS 12, 13 Y 14.
SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS
CRÓNICOS. LEUCEMIA MIELOIDE
CRÓNICA / POLICITEMIA VERA /
MIELOFIBROSIS PRIMARIA.
TROMBOCITEMIA ESENCIAL**

- Abdel-Wahab OI, Levine RL. Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis and treatment. *Annu Rev Med.* 2009; 60: 233-45.
- Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Hellmann R, et al.; Europe-

- an LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 6041-51.
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Barbui T, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycytemia vera: result of the European LeukemiaNet conference. *Blood*. 2009; 113: 4829-33.
- Beer P, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 621-8.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Tefferi A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Blood*. 2009; 113: 2895-901.
- Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008; 112: 4808-17.
- Harrison CN, Bareford D, Butt N, Campbell P, Conneally E, McMullin MF, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2010; 149(3): 352-75.
- Klion A. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Annu Rev Med*. 2009; 60: 293-306.
- Kilpivaara O, Levine RL. JAK2 AND MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science. *Leukemia*. 2008; 22: 1813-7.
- Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008; 112: 2190-8.
- Mesa RA. Assessing new therapies and their overall impact in myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010: 115-21.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Druker BJ, et al.; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348: 994-1004.
- Radich JP. Chronic myeloid leukemia 2010: Where are we now and where can we go? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010: 122-8.
- Shiffer CA. BCR-AÇBL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 258-65.
- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008; 22: 14-22.

CAPÍTULO 15. SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

- Garcia-Manero G. Prognosis of myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010: 330-7.
- Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Yoshimi A, et al.; International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM - MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica*. 2008; 93: 1712-7.
- Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2008; 111: 4841-51.
- Scott BL, Deeg HJ. Myelodysplastic syndromes. *Annu Rev Med* 2010; 61: 345-58.
- Steensma D, Stone RM. Practical recommendations for hypomethylating agent therapy of patients with myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010; 24: 389-406.
- Valcárcel D, Martino R, Caballero D, Martin J, Ferra C, Sierra J, et al. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft versus host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 577-84.

**CAPÍTULO 16.
SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS.
LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA**

- Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2005; 335: 804-15.
- Greever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood.* 2010; 115: 21-8.
- Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood.* 2010; 115: 187-97.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Kipps TJ, et al.; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008; 111: 5446-56.
- Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet.* 2008; 371: 945-57.
- Lamy T, Loughran TP. How I treat LGL leukemia. *Blood.* 2011; 117: 2764-74.
- Moreno C, Monserrat E. New prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Rev.* 2008; 22: 211-9.

**CAPÍTULO 17.
LINFOMA DE HODGKIN**

- Armitage JO. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 653-62.
- Barlett NL. Clinical advances in Hodgkin Lymphoma. The present: optimizing therapy, too much or too little? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010: 108-14.
- Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Tura S, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian society of experimental hematology, and the Italian group for bone marrow transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica.* 2009; 94: 550-65.
- Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice

guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21(Suppl 5): v168-71.

- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factor Project on advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1506-14.
- Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer.* 2009; 9: 15-27.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology: Hodgkin lymphoma. V.1. 2010. Disponible en: <http://www.nccn.org/>.
- Sureda A, Arranz R, Iriondo A, Carreras E, Lahuerta JJ, Conde E, et al.; Grupo Español de Linformas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Trasplante autólogo de médula ósea Spanish cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1395-404.

**CAPÍTULO 18.
LINFOMA NO HODGKIN**

- Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2007; 110: 29-36.
- Armitage JO, Vose J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4124-30.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Diehl V, et al.; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 579-86.
- Dreyling M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20(Supl 4): 119-20.
- Falini B, Martelli MP. Anaplastic large cell lymphoma: changes in the World

- Health Organization classification and perspectives for targeted therapies. *Haematologica*. 2009; 94: 897-900.
- Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood*. 2007; 109: 4617-26.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Unterhalt M, et al.; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008; 111: 558-65.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasm: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008; 112: 4384-99.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's lymphoma. V.1.2010. Disponible en: <http://www.nccn.org/>.
- Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Staudt LM, et al.; Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1937-47.
- Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007; 110: 3057-516.
- plantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood*. 2010; 115: 3655-63.
- Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010: 287-94.
- Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, Garcia-Sanz R, Kimby EK, Treon SP, et al. Update on the treatment recommendations from the fourth international workshop on Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2008; 27:120-6.
- Heher EC, Goes NB, Spitzer TR, Raje NS, Humphreys BD, Richardson PG, et al. Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias. *Blood*. 2010; 116: 1397-404.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; 23: 3-9.
- Laubach J, Richardson P, Anderson K. Multiple myeloma. *Annu Rev Med*. 2011; 62: 249-64.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1046-60.
- Stewart KA, Richardson PG, San Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood*. 2009; 114: 5436-43.
- Vijay A, Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2008; 109: 5096-103.

**CAPÍTULOS 19 Y 20.
DISCRASIAS DE CÉLULAS
PLASMÁTICAS. GAMMAPATÍAS
MONOCLONALES. MIELOMA
MÚLTIPLE / MACROGLOBULINEMIA
DE WALDENSTRÖM Y OTRAS
GAMMAPATÍAS MONOCLONALES.
AMILOIDOSIS**

- Bartel TB, Haessler J, Brown TL, Shaughnessy JD Jr, van Rhee F, Barlogie B, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood*. 2009; 114: 2068-76.
- Blade J, Rosiñol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell trans-

**CAPÍTULOS 21 Y 22. PATOLOGÍA
DEL SISTEMA MONONUCLEAR
FAGOCÍTICO / EL BAZO.
ESPLENOMEGALIAS.
HIPERESPLENISMO**

- Auffray C, Sieweke MH, Geissman F. Blood monocytes: development, heterogeneity and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Med*. 2009; 27: 669-92.
- Butters TD. Gaucher disease. *Curr Opin Chem Biol*. 2007; 11: 412-8.
- Gadner H, Grois N, Pötschger U, Minkov M, Aricò M, Ladisch S, et al.; Histiocyte Society. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2008; 111: 2556-62.
- Gordon S. The macrophage: past, present and future. *Eur J Immunol*. 2007; 37: S9-17.

- Filipovich A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 127-31.
- Merad M, Manz MG. Dendritic cell homeostasis. *Blood*. 2009; 113: 3418-27.
- William BM, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part I: basic concepts and causes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007; 12: 1-13.
- William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007; 12: 89-98.

CAPÍTULO 23. TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA. TERAPÉUTICA DE SOPORTE

- Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 2737-78.
- Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Wierda W, Faderl S, Freireich EJ, et al. Therapeutic advances in leukemia and myelodysplastic syndrome over the past 40 years. *Cancer*. 2008; 113: 1933-52.
- Leonard JP, Martin P. Novel agents for follicular lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 255-8.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. V.2.2020. Disponible en: <http://www.nccn.org/>.
- Ocio EM, Mateos MV, Maiso P, Pandiella A, San Miguel JF. Novel drugs in multiple myeloma: Mechanism of action and phase I/II clinical results. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 1157-65.
- Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Granger S, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010; 362: 600-13.
- Terme M, Ulrich E, Delahaye N, Chaput N, Zitvogel L. Natural killer cell directed therapies: moving from unexpected results to successful strategies. *Nature Immunol*. 2008; 9: 486-94.
- Witzig TE, Gupta M. Signal transduction inhibitor therapy for lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 265-70.

CAPÍTULO 24. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

- Appelbaum FR. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature*. 2001; 411: 385-9.
- Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG. *Thomas' Hematopoietic cell transplantation*. 4.ª ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2009.
- Coplan E. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1813-26.
- Ferrara JL. Novel strategies for the treatment and diagnosis of graft-versus-host-disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007; 20: 91-7.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Flowers ME, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11: 945-56.
- Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, Niederwieser D, et al.; European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Leukemia Net. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer*. 2009; 115: 4715-26.
- Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, Senent L, Cervera J, Sanz MA, et al. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood*. 2001; 98: 2332-8.
- Sorrer ML. Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes.

Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010: 237-47.

CAPÍTULOS 25 Y 26. FISIOLÓGÍA DE LA HEMOSTASIA / DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

- Brass L. Understanding and evaluating platelet function. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010: 387-98.
- Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82: 864-73.
- Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science*. 2010; 328: 562-54.
- Nachman R, Shahin R. Platelets, petechiae and preservation of the vascular wall. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1261-70.
- Shattil SJ, Kim C, Gunsberg MH. The final steps of integrin activation: the end game. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010; 11: 288-300.

CAPÍTULO 27. TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

- Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med*. 2010; 61: 77-90.
- Batlle J, López-Fernández MF, Pérez-Rodríguez A. Classification of von Willebrand Disease. En: Federici AB, Lee CA, Bertorp EE, editores. *Von Willebrand's Disease: basic and clinical aspects*. Londres: Wiley-Blackwell; 2011.
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Prak ETL. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009; 113: 6511-21.
- George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009; 94: 759-62.
- Mannucci PM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome: much progress and many remaining issues. *Haematologica*. 2007;

92: 878-80.

- Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Tromb Haemost*. 2008; 99: 253-63.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Kuter DJ, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115: 168-86.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, George JN, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113: 2386-93.
- Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2008; 112: 11-8.

CAPÍTULOS 28 Y 29. ENFERMEDADES CONGÉNITAS DE LA COAGULACIÓN / TRASTORNOS ADQUIRIDOS DE LA COAGULACIÓN

- Dolan G. The challenge of an ageing hemophilia population. *Haemophilia*. 2010; 16(Suppl 5): 11-6.
- Giannakopoulos B, Krillis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2009; 114: 2020-30.
- Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia*. 2008; 14: 671-84.
- Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2007; 35: 2191-5.
- Manucci PM, Schutgens R, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009; 114: 5256-63.
- Margaritis P, High KA. Gene therapy in haemophilia; going for cure? *Haemophilia*. 2010; 16(Suppl 5): 324-6.
- Oldenburg J, Dolan G, Lemm G. Haemophilia care then, now and in the future. *Haemophilia*. 2009; 15(Suppl 1): 2-7.

- Pipe SW. Hemophilia: new protein therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010: 203-9.
- Rodeghiero F, Castaman G, Tassetto A. Optimizing treatment of von Willebrand disease by using phenotypic and molecular data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:13-126.

CAPÍTULO 30. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2008; 133: S160-98.
- Bauer KA. Duration of anticoagulation: applying the guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010: 210-5.
- Cucchiara BL. Evaluation and management of stroke. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 293-301.
- Dahlbäck. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders *Blood*. 2008; 112: 19-27.
- Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med*. 2011; 62: 41-57.
- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008; 359: 938-49.
- Selvy R, Geerts W. Prevention of venous thromboembolism: consensus, controversies and challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 286-92.
- action in the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 185-91.
- Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. *Curr Opin Hematol*. 2007;14: 671-6.
- Holcomb JB. Traditional transfusion practices are changing. *Crit Care*. 2010; 14: 162-9.
- Reid ME. Transfusion in the age of molecular diagnostics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 171-7.
- Sociedad Española de Trasplante (SET), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Documento de consenso de la SET y la SEGO para la prevención de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido. Marzo, 2008.
- Westhoff CM. Te structure and function of the Rh antigen complex. *Semin Hematol*. 2007; 44: 42-50.

CAPÍTULO 32. CITOGENÉTICA EN HEMATOLOGÍA

- Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008; 111: 3941-67.
- Estey E. High cytogenetic or molecular genetic risk acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010: 474-80.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Burnett AK, et al.; National Cancer Research Institute Adult Leukemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010; 116: 354-65.
- Hussein K, Pardanani AD, Van Dyke D, Hanson CA, Tefferi A. International prognostic scoring system-independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010; 115: 496-9.

CAPÍTULO 31. TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL

- Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood*. 2008; 112: 2617-26.
- Brinc D, Lazarus AH. Mechanism of anti-D

- Aborto intramedular, 75, 84, 117, 283, 304.
 Abscesos de Pautrier, 376.
 Ácido
 acetilsalicílico, 147, 149, 263, 275, 280, 407, 538, 542, 557, 584, 596, 608, 613.
 transretinoico, 205, 206, 220.
 Acrocianosis, 145, 593.
 Activador tisular del plasminógeno, 498, 533, 535.
 Aféresis, 619, 620, 621, 624, 626, 631.
 Agentes
 alquilantes, 140, 201, 231, 247, 264, 279, 282, 300, 327, 386, 406, 407, 416, 418, 421, 459, 460, 462, 464, 466, 513.
 antiplaquetarios, 573, 608, 613.
 Agranulocitosis, 21, 180, 181, 191-194.
 de Kostmann, 168, 180, 200, 488.
 Alfa talasemias, 112, 114, 117, 123-125, 129, 131-133.
 Amiloidosis, 91, 296, 399, 401-403, 411, 412, 415, 419-421, 440.
 Análogos de las purinas, 321, 323, 325, 327, 382, 385, 386, 416.
 Anemia
 de Blackfan-Diamond, 488.
 de Cooley, 123, 125.
 de Fanconi, 167, 168, 171-173, 176, 178, 191, 282, 488, 507, 637, 638, 643.
 diseritropoyética congénita tipo Hempas, 304.
 ferropénica, 45, 46, 53, 60, 64, 68, 124, 550.
 hemolítica autoinmune por autoanticuerpos fríos (IgM), 94, 144.
 hemolítica autoinmune por autoanticuerpos IgG, 141.
 hemolítica inmune inducida por fármacos, 146.
 perniciosa, 38, 39, 76, 87, 88.
 refractaria con exceso de blastos (AREB), 284, 285, 286, 287, 288, 295-297 302.
 en transformación (AREB-t), 284, 286.
 refractaria con sideroblastos en anillo (ARS), 70, 73, 284, 285, 287-291, 294, 295, 297.
 refractaria simple (AR), 284, 285, 288, 296.
 sideroblástica, 46, 47, 51, 53, 64, 69, 70.
 Anisocitosis, 41-43, 63, 75, 84.
 Anomalia de Pelger-Huët, 187.
 Antibióticos antitumorales, 460, -462, 466.
 Anticuerpo(s)
 de Donath Landsteiner, 138-140, 146
 antifosfolípidos, 595, 596.
 eritrocitarios, 163.
 Antimetabolitos, 231, 459, 460, 462, 466.
 Antitrombina, 525, 531, 589, 592, 600-603, 609, 611, 631.
 Aplasia medular, 45-47, 91, 107, 110, 167, 168, 170, 172, 173-177, 191, 227, 302, 463, 487, 488, 492, 494, 497, 506, 507, 513, 553, 562, 565, 625.
 Apoyo nutricional, 476.
 Basofilia, 24, 182, 192, 209, 243-246, 270, 276, 303.
 Beta-talasemias, 112, 114, 117, 119, 122-126, 128, 129, 133.
 Burkitt
 endémico, 354, 355, 375.
 Busulfán, 460, 464-467, 492, 493, 497, 508.
 Campos de irradiación, 346, 347.
 Célula(s)
 de Hodgkin, 335, 336, 340.
 de Reed-Sternberg, 333, 380, 331, 332.

- lacunares, 335.
- Celularidad mixta, 332, 335, 338.
- Ciclosporina A, 175, 176, 197, 180, 328, 432, 433, 502, 506.
- Clasificación
 - de Ann Arbor 635.
 - de Binet, 320.
 - de Rai, 320.
 - de la Organización Mundial de la Salud, 208, 222, 223, 238, 260, 276, 284-286, 289, 294, 333, 334, 360.
- Coagulación intravascular diseminada, 21, 43, 94, 150, 214, 215, 220, 224, 226, 228, 235, 236, 346, 452, 539, 540, 541, 545, 547, 562-564, 577, 590-594, 604, 624, 625, 628, 629, 633, 634 636.
- Concentrados
 - de hematíes (CH), 70, 89, 105, 105, 145, 164, 230 273, 297, 298, 409, 468, 619, 620, 622-624, 629 633.
 - de plaquetas (CP), 468, 555, 557, 573, 594, 619, 625, 403, 620.
 - de factor VIII, 583.
 - del complejo protrombínico, 534, 584, 585, 586, 589, 591, 595, 613, 614, 631.
- Crioaglutinina, , 144, 412.
- Crioglobulina, 412, 413.
- Crioglobulinemia, 371, 402, 411, 413, 415, 418, 632.
- Crioprecipitados, 576, 582, 619, 628.
- Criopreservación, 490, 491.
- Crisis
 - aplásica, 93, 97, 101, 102.
 - blástica, 204, 229, 239, 242, 244, 24-248, 250, 507, 645.
 - vasooclusivas, 116, 117, 121, 508.
- Cromosoma Filadelfia (Ph1), 202, 204, 210, 232, 239, 240, 246, 248, 251, 254, 303, 645, 241, 242, 244, 247, 249, 253, 304.
- Cuerpos
 - de Heinz, 31, 44, 98, 104, 106, 116, 445, 446.
 - de Howell-Jolly, 44, 121, 446, 452.
- Dacriocitos, 43, 47, 63, 245, 270, 302.
- Deficiencia
 - congénita de factor VII, 585.
 - de antitrombina III, 631.
 - de factor XI, 529.
 - de factor XIII, 545.
 - de proteína C, 600-604.
 - de proteína S, 600, 601, 604.
- Déficit
 - de glucosa-6 deshidrogenasa, 94, 96, 106.
 - de mieloperoxidasa, 188, 189.
 - de pirimidin-5-nucleotidasa, 105.
 - de piruvatocinasa, 49, 94, 99, 105.
- Delta-beta talasemia, 117, 123, 124, 133.
- Dipiridamol, 608.
- Diseritropoyesis, 43, 51, 128, 215, 270, 277, 285, 287, 290, 291, 294, 304.
- Disgranulopoyesis, 277, 285, 286, 290-292, 294.
- Dishematopoyesis, 271, 281, 286, 289, 291-293.
- Distrombopoyesis, 285, 288, 290, 291.
- Donación de sangre, 65, 619.
- Drpanocitosis o anemia de células falciformes, 111, 117.
- Efecto injerto contra leucemia, 485, 503.

- Eliptocitosis hereditaria, 43, 94, 98, 102, 103.
- Enfermedad
- de aglutininas frías, 144.
 - de Bernard Soulier, 540, 555, 625.
 - de cadenas pesadas alfa, 418.
 - de cadenas pesadas gamma, 417.
 - de cadenas pesadas mu, 418.
 - de Castleman, 341, 361, 364, 365.
 - de Gaucher, 45, 431, 439, 440, 448, 451, 563.
 - de Hand-Schüller, Christian, 436.
 - de hemoglobina H, 112, 117, 123, 129, 131-133.
 - de Letterer-Siwe, 434, 437.
 - de Rendu-Osler, 550.
 - de Rosai-Dorfman, 365, 433.
 - de von Willebrand (EvW), 279, 538, 540-542, 546, 547, 549, 550, 555, 558-560.
 - del injerto contra el huésped aguda, 494, 498, 500, 501.
 - del injerto contra el huésped crónica, 251, 494, 503.
 - granulomatosa crónica, 187, 188, 190, 488.
 - hemolítica del recién nacido, 94, 136, 630.
 - hemorrágica del recién nacido, 588.
 - inmunoproliferativa del intestino delgado, 418.
 - mínima residual, 207, 208, 288, 234, 316.
 - venooclusiva hepática (EVO), 494, 497.
- Eosinofilia, 192, 197, 213, 216, 242, 245, 254-256, 270, 339, 380, 434, 644, 646, 647.
- Eritromelalgia, 259, 275, 279.
- Eritropoyesis ineficaz, 14, 69, 70, 84, 117, 123, 127, 272, 293, 364.
- Eritropoyetina recombinante, 52.
- Esclerosis nodular, 332, 335, 337, 338.
- Esferocitos, 43, 98-101, 106, 139, 141, 150, 314.
- Esferocitosis hereditaria, 43, 94, 98, 99, 100, 101, 448, 453.
- Esplenectomía funcional, 120, 121.
- Esplenomegalia gigante, 272, 273, 324, 451.
- Esquistocitos, 43, 98, 99, 102, 150, 151, 571, 573.
- Estado de hipercoagulabilidad, 545, 532, 600, 612.
- Exanguinotransfusión, 105, 122, 164, 165, 564, 631, 633.
- Factor
- V Leiden, 532, 600, 601, 605, 606.
 - von Willebrand, 279, 518-520, 522, 526, 527, 538, 540-542, 546, 547, 549, 550, 555, 557-561, 575-577, 582, 595, 608, 629.
 - dependientes de la vitamina K, 543, 613.
 - estimuladores del crecimiento de colonias, 15, 20.
- Fármacos anticoagulantes, 407, 589, 608, 609, 614.
- Fascitis eosinofílica, 168.
- Fase
- acelerada. Crisis blástica, 244.
 - crónica, 239, 241-248, 251, 252, 507, 508.
- Fenotipo inmunológico, 311, 315, 324, 326, 329.
- Ferritina, 44, 53-55, 58, 60, 62-66, 68-70, 85, 125, 128, 130, 171, 260, 277, 293, 294, 299, 339, 430.
- Fibrinólisis, 108, 428, 517, 518, 526, 533-535, 546, 575, 578, 592, 598, 607.
- Fiebre de Pel-Ebstein, 338.
- Fragilidad osmótica de los hematíes, 98, 102, 106.
- Frotis de sangre periférica, 41, 43, 63, 69, 70, 98, 121, 123, 124, 127, 132, 142, 182, 208, 270, 314, 315, 397, 520, 540, 556, 563, 568.

- Gammapatía(s)
 - monoclonales, 45, 294, 389, 392, 402, 403, 411, 416.
 - monoclonal de significado incierto, 389
- Genes supresores, 203, 204, 282, 295, 312, 356, 387.
- Globulina antitímocítica, 174, 175, 299, 301, 354, 492, 493.
- Granuloma eosinófilo, 434-437.
- Granulopoyesis, 75, 85, 181-185, 277.
- Gránulos
 - azurófilos primarios, 185.
 - secundarios o específicos, 185.
- Grupos sanguíneos, 27, 28, 153-156, 160, 559.
- Hemartrosis, 538-9, 560, 579-80, 583.
- Hematopoyesis extramedular, 16, 237, 265, 267, 270, 446-448.
- Hemofilia, 538, 547, 558, 560, 561, 579, 580, 581, 583, 586, 595.
 - A, 540, 541, 543, 575, 577-584, 631.
 - B, 543, 575, 582, 584, 585, 631.
- Hemoglobina
 - Constant Spring, 123, 133.
 - fetal, 112, 113, 117, 119, 121-124, 126, 127, 129, 131-134, 171, 178.
 - Köln, 116.
 - Lepore, 117, 123, 129, 133.
- Hemoglobinuria, 95-98, 108, 145, 146, 149, 150.
 - de la marcha, 94, 150.
 - paroxística a frigore, 94, 136, 145.
 - paroxística nocturna, 48, 51, 60, 61, 93, 94, 96, 105, 107-110, 135, 136, 171-175, 201, 288, 293, 488, 507.
- Hemólisis
 - extravascular, 95-97, 140.
 - intravascular, 60, 61, 95, 96, 97, 104, 105, 107, 108, 110, 140, 142, 144, 146, 149-151, 157, 633.
- Hemostasia
 - primaria. Plaquetas, 517, 522, 538, 539, 546 549, 552, 558, 575, 581.
 - secundaria o coagulación, 517, 524, 555.
- Heparina, 21, 198, 498, 531, 533, 538, 540, 541, 543, 544, 546, 565, 572, 577, 595, 596, 602-604, 609-612, 614, 617.
- Hidroxiurea, 76, 122, 130, 247, 252, 253, 255, 263-265, 273, 278, 279, 303, 460, 461,
- Hiperdiploidías, 210.
- Hiperesplenismo, 21, 35, 51, 67, 94, 129, 130, 136, 150, 171, 191, 243, 270, 323, 364, 436, 443, 452, 453, 590.
- Hiperviscosidad, 35, 39, 259, 371, 396, 401, 402, 409, 413, 415, 416, 600, 632, 633.
- Hipodiploidías, 210.
- Hipoesplenismo, 120, 443, 452, 453.
- Hipofibrinogenemia: 430, 541, 544, 575-577, 629.
- Histiocitosis, 188, 341, 364, 365, 431-433, 438, 439, 449, 452.
 - de células de Langerhans, 431, 434-437, 449.
 - linfocitosis histiocítica hemofagocítica familiar: 430.
 - maligna, .449, 452
- Hydrops fetalis, 105.
- Ictericia obstructiva, 273, 589.
- Índice reticulocitario, 70, 289.
- Inhibidores
 - del factor VIII, 583.
 - de la coagulación, 518, 545, 598, 632.
- Interferón alfa recombinante, 264.

- Interleucina, 19, 20, 67-8, 393, 399, 404, 429, 432, 499, 592.
- Kernicterus, 104, 163, 165.
- Leucemia(s)
- agudas linfoblásticas, 207-212, 224, 228, 230-233, 241, 357, 369, 374, 386, 451, 462, 507, 509, 640, 642, 644, 646-648.
 - de estirpe B, 209, 231, 641.
 - de estirpe T, 209.
 - agudas mieloblásticas, 174, 175, 193, 196, 199, 206-208, 211-216, 218-223, 227, 233-236, 254, 287, 295, 297, 352, 461, 507, 509, 642-645, 647.
 - bifenotípicas, 207, 217-219, 228, 232.
 - crónicas, 199, 341, 449, 468.
 - de células plasmáticas, 410.
 - de linfocitos grandes granulares, 325, 328, 360.
 - linfática crónica, 140, 173, 197, 305-307, 311, 312, 314-317, 319, 320, 322, 323, 358, 365, 371, 411, 415, 417, 449, 451, 459, 479, 488, 503, 511, 516, 566, 645, 646.
 - linfoma T del adulto, 325, 329, 354, 360, 376, 379.
 - mieloide crónica, 21, 80, 229, 237-240, 242, 245, 246, 248, 249, 251, 252, 277, 303, 439, 449, 451, 461, 467, 503, 507, 508, 639, 641, 644-647.
 - mielomonocítica crónica, 196, 241, 255, 284, 286, 303, 644, 646.
 - prolinfocítica, 319, 324-326, 360, 379, 449, 451.
 - hiperleucocíticas, 225.
- Leucostasis, 224, 225, 242.
- Linfadenopatía angioinmunoblástica, 380, 448.
- Linfocitosis, 196, 197, 312, 315, 318, 320, 327, 328, 414.
 - absoluta, 314.
- Linfoma
- de Burkitt, 231, 354-357, 359, 361, 362, 366, 368, 374, 375, 376, 381, 382, 385, 386, 475, 640, 644, 646, 648.
 - de células del manto, 317, 327, 351, 356, 360, 373, 374, 385, 386, 641, 644, 646, 648.
 - difuso de célula grande, 307, 319, 343, 360, 361, 371, 373, 385, 418, 648.
 - de Hodgkin, 196, 197, 319, 331-341, 343-348, 351-353, 363, 364, 365, 379, 380, 449, 451, 452, 467, 488, 512.
 - del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), 308, 343, 357, 360, 371, 372, 418, 644, 646.
 - foliculares, 356, 364, 648.
 - Folicular, 327, 360, 361, 363, 367, 370, 371, 383, 385, 386, 644, 646.
 - histiocítico, 382, 438.
 - linfoblástico, 360, 365, 369, 370, 386.
 - linfocítico pequeño, 307, 318, 371.
 - no Hodgkin, 139, 140, 173, 319, 335, 341, 343, 351, 353, 356, 357, 362-365, 367, 369, 370, 373, 376, 380, 382, 387, 449, 478, 479, 488, 511, 512, 642, 645, 647, 649.
- Linfopoyesis, 305.
- Lisozima sérica, 213, 215, 226, 294.
- Macroglobulinemia de Waldenström, 39, 45, 139, 341, 371, 402, 403, 411, 412, 414-416, 418, 449.
- Metahemoglobina, 29, 30, 116, 117.
- Metaplasia mieloide agnogénica, 267.
- Micosis fungoide, 306, 360, 376, 377, 383.
- Mielofibrosis primaria, 43, 238, 245, 267-270, 272-274, 277, 278, 302, 446.
- Mieloma
- Bence-Jones, 394.
 - múltiple, 45, 91, 173, 253, 389, 393, 395, 400-408, 410, 411, 415, 416, 420, 467, 470, 488, 507, 510, 605, 632, 642, 644-646.
 - no secretor, 410.
 - quiescente, 409.

- Monocitosis, 192, 194-196, 241, 243, 286, 289, 302-304.
- Monoclonalidad, 238, 316.
- Mononucleosis infecciosa, 139, 144, 146, 197, 331, 341, 448, 451, 566.
- Mucositis, 351, 460, 466, 467, 469, 476, 494-496.
- Náuseas y vómitos, 466, 474, 502.
- Neumonía intersticial, 498.
- Neutrofilia, 194, 195, 253, 254, 276, 339.
- Neutropenia
 - cíclica, 191.
 - crónica idiopática, 191.
- Osteomielosclerosis, 267.
- Pancitopenia periférica, 171, 364, 394, 398, 399, 463.
- Paraproteína monoclonal, 317, 364, 394, 398, 399, 402, 411, 415.
- Parvovirus (B19), 97, 101, 120, 168, 179, 180, 569.
- Plasma fresco congelado, 572, 586, 590, 594, 616, 626.
- Plasmaféresis terapéutica, 631, 632.
- Plasmocitoma extramedular, 394.
- Plasmocitoma solitario del hueso, 394, 403, 409, 410.
- Poiquilocitosis, 42, 43, 47, 63, 75, 84, 98, 102, 127, 128, 289, 290.
- Policitemia vera, 9, 21, 80, 201, 238, 245, 257, 261-263, 268, 449, 451, 633.
- Poliglobulia, 116, 257, 260-262.
- Predominio linfocítico, 331, 333-336.
- Productos de degradación de fibrinógeno (PDF), 541, 544, 545, 547.
- Profilaxis y tratamiento
 - de la infección, 469.
 - de las hemorragias, 468.
- Proteasas serínicas, 531.
- Proteína(s)
 - C, 399, 414, 428, 519, 524-526, 531, 532, 535, 587, 589, 592, 594, 600-605, 615.
 - Inducidas por antagonistas de la vitamina K (PIVKA), 588, 612.
 - S, 434, 520, 524-526, 531, 532, 587, 589, 592, 594, 600-604, 615.
- Proteinuria de Bence-Jones, 394, 399, 404, 414, 417.
- Protooncogén, 203, 205, 240, 284, 312, 356.
- Punteado basófilo, 44, 64, 71, 84, 105, 107, 121, 124, 127, 289, 290, 291.
- Púrpura
 - anafiloide de Schönlein-Henoch, 551.
 - postransfusional, 564, 632.
 - trombocitopénica idiopática, 142, 494, 551, 562, 566, 632.
 - trombótica trombocitopénica, 21, 43, 94, 150, 562, 563, 570, 571, 594, 608, 628, 632.
- Quimiotaxis, 186, 188, 189, 428.
- Rasgo
 - drepanocítico, 114, 118.
 - talasémico, 64, 84, 123-125.
- Reacción(es)
 - leucemoide, 195, 196, 227, 244, 245.
 - leucoeritoblástica, 270, 272, 302.
 - transfusional, 136, 160, 471, 634.
- Régimen de acondicionamiento, 492, 493, 497, 498, 503, 506, 513.
- Remisión completa, 228-236, 325, 346-348, 350, 351, 383, 406, 408, 467, 483, 506, 507, 509, 510, 512, 568, 569.
- Resistencia a la proteína C, 600, 605.
- Rouleaux, 44, 98, 121, 396, 397, 414.
- Sarcoma granulocítico, 220.

- Selección positiva de células CD34+.
- Seudo-Pelger, 290-292.
- Seudotrombocitopenias, 539, 540, 553.
- Sideroblastos,
en anillo, 64, 69-71, 73, 284-289, 291, 294.
- Síndrome(s)
- Sq-, 277, 287, 646, 647.
 - antifosfolípido primario,
 - de Budd-Chiari, 110, 259, 264, 448.
 - de Chédiak-Higashi, 187-189, 191, 431, 556.
 - de Duncan, 354,
 - de Ehler-Danlos, 550.
 - de Evans, 142, 313.
 - de Gainsböck, 262.
 - de hiperviscosidad, 39, 259, 371, 396, 401, 413, 415, 416.
 - de Job, 188, 189.
 - de la plaqueta gris, 556.
 - de lisis tumoral, 323, 386, 475.
 - de Mickulicz, 314.
 - de Richter, 319, 321, 371.
 - de Sézary, 306, 329, 330, 361, 376, 377.
 - de Shwachman-Diamond, 200.
 - de Waterhouse-Friederichsen, 593.
 - hemolítico, 31, 93, 96-98.
 - hemolítico urémico, 21, 43, 94, 150, 562, 563, 571, 572, 594.
 - mielodisplásico infantil, 301.
 - mielodisplásicos secundarios, 300.
 - mieloproliferativos crónicos, 45, 237, 270, 274, 449, 561.
 - POEMS, 396, 410.
- Síntomas B, 172, 322, 337, 342, 344, 345, 363, 366, 367, 373, 379, 381.
- Sistema
- ABO, 156, 157, 162, 563.
 - Duffy, 154, 155, 564.
 - HLA, 311, 481, 486, 499, 563.
 - I-i, 138.
 - Kell, 160, 564.
 - Kidd, 154, 155, 160.
 - Lewis, 28, 154, 155.
 - P, 154.
 - Rh, 142, 154, 157- 160, 162.
- Sombras de Gumprecht, 14, 315.
- Talasemias, 43, 46, 51, 64, 99, 111, 113, 115, 117, 123, 125, 129, 136, 157, 289.
- Tapón hemostático primario, 523.
- Terapéutica de soporte, 455, 468.
- Test de
- Coombs directo, 45, 98, 101, 102, 137, 138, 140, 142, 146, 148-150, 161, 165, 169.
 - Ham, 108, 304.
 - nitroazul de tetrazolio, 189, 190.
 - Schilling, 85- 89.
- Ticlopidina, 168, 571, 608.
- Tiempo de
- hemorragia, 276, 414, 538, 540- 542, 549, 555-559, 577, 582, 585, 591.
 - protrombina (TP), 528, 541, 543-547, 558, 572, 575, 577, 582, 585, 588, 590, 594, 612, 613.

trombina (TT), 414, 541, 544, 547, 573, 577, 589, 610, 617.

tromboplastina parcial activado (TTPA), 528, 529, 541, 543-547, 559, 575, 577, 578, 580-583, 585, 588, 589, 594, 595, 605, 610, 612.

Timoma, 139, 168, 179, 180.

Tinción de mieloperoxidasa, 213, 214.

Trasplante

de médula ósea (TMO), 110, 122, 129, 131, 174-176, 179, 190, 227, 324, 424, 432, 437, 463, 488, 553.

de progenitores hematopoyéticos 18, 176, 185, 232-234, 252, 325, 344, 438, 453, 468, 481, 482, 484, 487, 488, 493, 494, 503, 504, 506, 507, 515, 632, 643.

allogénico, 251, 297.

autólogo, 143, 235, 236, 324, 349, 382, 386, 387, 405, 406, 408, 416, 421, 481, 485, 487, 490, 492, 497, 499, 503, 505, 506, 509-513.

singénico, 485, 503, 511.

Transfusión masiva, 122, 625, 628.

Tricoleucemia, 173, 306, 319, 325, 326, 360, 372, 449, 451.

Trombastenia de Glanzmann, 555, 556, 625.

Trombocitopenia

amegacariocítica congénita, 180, 553.

inducida por fármacos, 564, 567.

neonatal, 564.

Trombofilia, 108, 278, 598, 600-607.

Trombopoyetina, 19, 20, 180, 239, 258, 269, 272, 276, 519, 553, 568, 570.

Trombosis

arterial, 264, 275, 566, 597, 598, 608, 614.

venosa, 259, 264, 275, 407, 596, 597, 599, 603, 605, 607-609, 616.

Vacuna antineumocócica, 121, 454.

Vitamina K1, 587, 588, 614.

Working Formulation, 357.

AAS:	ácido acetilsalicílico
AcMo:	anticuerpo(s) monoclonal(es)
ADE:	amplitud de la distribución del tamaño eritrocitario (véase RDW)
ADN:	ácido desoxirribonucleico
ADP:	<i>adenosine diphosphate</i> (difosfato de adenosina)
AEC:	anemia de las enfermedades crónicas
Ag:	antígeno(s)
AH:	anemia hemolítica
AHA1:	anemia hemolítica autoinmune
AINE:	antiinflamatorios no esteroideos
AIR:	acondicionamiento de intensidad reducida
ALA:	ácido aminolevulínico
ALG:	<i>anti-lymphocyte globulin</i> (globulina antilinfocítica)
AR:	anemia refractaria
Ara-C:	arabinósido de citosina
AREB:	anemia refractaria con exceso de blastos
AREB-T:	anemia refractaria con exceso de blastos en transformación
ARS:	anemia refractaria sideroblástica
AT:	antitrombina
ATG:	<i>anti-thymocyte globulin</i> (globulina antitimocítica)
ATP:	<i>adenosine triphosphate</i> (trifosfato de adenosina)
ATPasa:	adenosín trifosfatasa
AVK:	antagonistas de la vitamina K
BFU:	<i>burst forming unit</i> (unidad formadora de colonias de rápido crecimiento)
BI:	bilirrubina indirecta
Ca:	calcio
2-CDA:	2-clorodeoxiadenosina
CD:	<i>cluster of differentiation</i> (grupos de diferenciación)
CFT:	capacidad de fijación del hierro por parte de la transferrina
CFU:	<i>colony forming unit</i> = unidad formada de colonias: <ul style="list-style-type: none"> - B: de linfocitos B - Ba: de granulocitos basófilos - E: de eritrocitos - Eo: de granulocitos eosinófilos - G: de granulocitos neutrófilos - GM: de granulocitos neutrófilos y monocitos - GEMM: de granulocitos neutrófilos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos - L: de linfocitos - M: de monocitos - Mk: de megacariocitos - ML: mielolinfoides = célula <i>stem</i> - T: de linfocitos T
CH:	concentrado de hematíes
CHOP:	ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
CID:	coagulación intravascular diseminada
CM:	componente monoclonal
CoA:	coenzima A
CP:	concentrado de plaquetas/célula progenitora/cadenas pesadas
CRDM:	citopenia refractaria con displasia multilineal
CRDU:	citopenia refractaria con displasia unilineal
Cr:	cromosoma/cromatina

Abreviaturas

CS:	componentes sanguíneos
CsA:	ciclosporina A
del:	deleción
DDAVP:	desmopresina = 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina
EDTA:	<i>ethylen diamine tetraacetic acid</i> (ácido etilén diamino tetraacético)
EHFRN:	enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido
EICH:	enfermedad del injerto contra el huésped
EICL:	efecto injerto contra leucemia (efecto injerto contra tumor)
EMR:	enfermedad mínima residual
EP:	embolia pulmonar
EPO:	eritropoyetina
ETEVI:	enfermedad tromboembólica venosa
EvW:	enfermedad de von Willebrand
F:	factor (de la coagulación)
FAB:	grupo Franco-Americano-Británico
FAG:	fosfatasa alcalina granulocítica
FCDP:	factor de crecimiento derivado de las plaquetas
Fe:	hierro
FI:	factor intrínseco de Castle
FISH:	<i>fluorescence in situ hybridization</i> = hibridación <i>in situ</i> fluorescente
FT:	factor tisular
5-FU:	5-fluorouracilo
FvW:	factor von Willebrand
G+:	grammpositivo(s)
G-:	grammnegativo(s)
G-CSF:	<i>granulocyte colony stimulating factor</i> = factor estimulador de colonias
GEM:	Grupo Español de Mieloma
GM:	granulocitos y macrófagos/gránulo-macrofágica
GM-CSF:	<i>granulocyte-monocyte colony stimulating factor</i> (factor estimulador de colonias granulocíticas)
GMSI:	gammapatía monoclonal de significado incierto
GP:	glucoproteínas
G6PDH:	glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
h:	hora
Hb:	hemoglobina
HBPM:	heparina de bajo peso molecular
HCM:	hemoglobina corpuscular media
HEMPAS:	<i>hereditary erythroblast multinuclearity with positive acidified serum test</i>
HLA:	<i>human leukocyte antigens</i> (sistema de antígenos leucocitarios humanos del complejo mayor de histocompatibilidad)
HMWK:	<i>high molecular weight kininogen</i> (cininógeno de alto peso molecular)
HNF:	heparina no fraccionada
HPN:	hemoglobinuria paroxística nocturna
5-HT:	5- hidroxitriptamina = serotonina
HTLV:	virus linfotrópico de células T humano
Hcto.:	hematocrito

ICT:	irradiación corporal total
Ig:	inmunoglobulina
IL:	interleucina
ILD:	infusión de linfocitos del donante
INF:	interferón
INR:	<i>international normalized ratio</i> (cociente internacional normalizado)
inv:	inversión
IS:	índice de saturación de la transferrina
ISI:	índice de sensibilidad internacional
i.v.:	intravenoso(a)
K:	potasio
Kd:	kilodalton
LAL:	leucemia aguda linfoblástica
LCR:	líquido ceforraquídeo
LDH:	lactodeshidrogenasa
LE:	lupus eritematoso
LH:	linfoma de Hodgkin
LL:	linfoma linfoblástico
LLA:	leucemia linfocítica aguda
LLC:	leucemia linfática crónica
LLGG:	leucemia de linfocitos grandes granulares
LLTA:	leucemia-linfoma T del adulto
LMA:	leucemia aguda mieloblástica
LMC:	leucemia mieloide crónica
LMMC:	leucemia mielomonocítica crónica
LNH:	linfoma no hodgkiniano
LP:	leucemia prolinfocítica
LTC:	<i>long term cultures</i> (cultivos a largo plazo)
MALT:	<i>mucosa associated lymphoid tissue</i> (tejido linfoide asociado a mucosas)
M-CSF:	<i>monocyte colony stimulating factor</i> (factor estimulador de colonias de monocitos)
MDR:	<i>multi-drug resistance</i> (resistencia a fármacos)
MFP:	mielofibrosis primaria
MM:	mieloma múltiple
MO:	médula ósea
6-MP:	6-mercaptopurina
MPO:	mieloperoxidasa
MTHFR:	metilentetrahidrofolato reductasa
Mtx:	metotrexato
MW:	macroglobulinemia de Waldenström
Na:	sodio
NADPH:	dinucleótido de nicotinamida reducido
NK:	<i>natural killer</i>
NO:	<i>nitric oxide</i> (óxido nítrico)
O ₂ :	oxígeno
OMS:	Organización Mundial de la Salud
P:	fosfato
PAAF:	punción aspiración con aguja fina

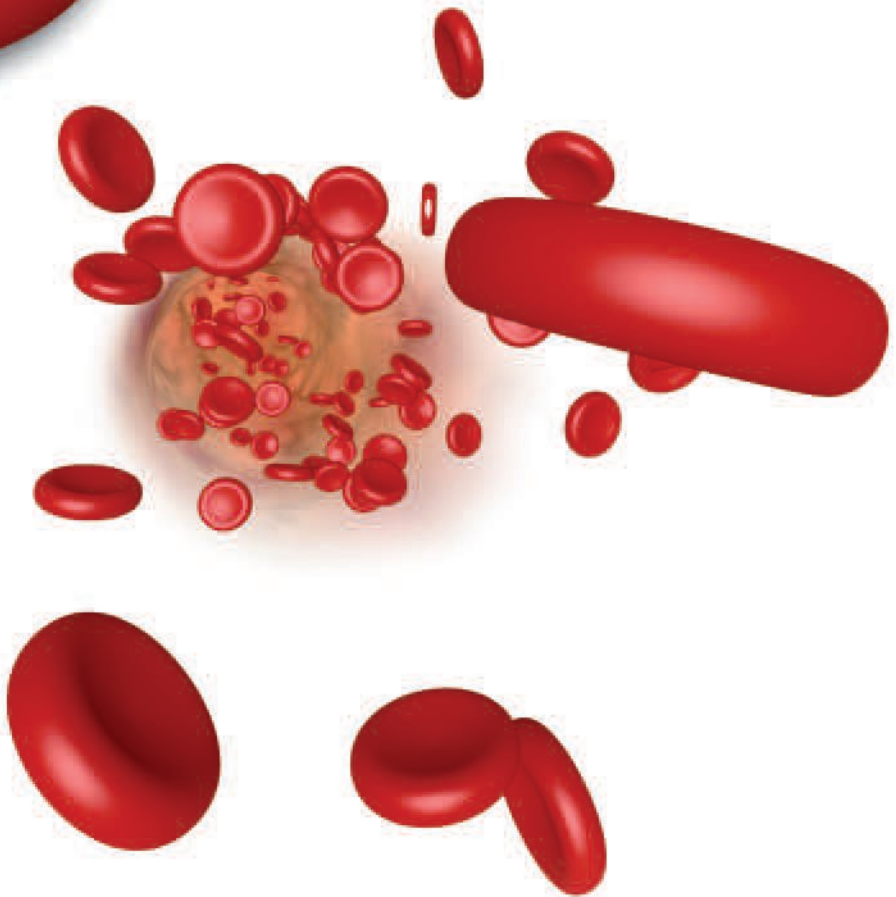
Abreviaturas

PAI:	<i>plasminogen activator inhibitor</i> (inhibidor del activador del plasminógeno)
PBG:	porfobilinógeno
PC:	proteína C
PCR:	<i>polymerase chain reaction</i> (reacción en cadena de la polimerasa)
PDF:	productos de degradación de la fibrina (y/o del fibrinógeno)
PDGF:	<i>platelet derived growth factor</i> (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)
p. ej.:	por ejemplo
PET:	<i>positron emission tomography</i> (tomografía por emisión de positrones)
PFA:	<i>platelet function analyzer</i> (analizador de la función plaquetar)
PFC:	plasma fresco congelado
PG:	prostaglandina
PH:	progenitores hematopoyéticos
PK:	precalicreína
PL:	predominio linfocítico
POEMS:	<i>polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin lesions</i> (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y trastornos en la piel)
PPP:	plasma pobre en plaquetas
PRP:	plasma rico en plaquetas
PS:	proteína S
PT:	protrombina
PTI:	púrpura trombocitopénica idiopática
PTT:	púrpura trombótica trombocitopénica
PUVA:	fototerapia con psoraleno con luz ultravioleta
PV:	policitemia vera
r:	recombinante (obtenido por ingeniería genética)
RC:	remisión completa
RDW:	<i>red cells distribution width</i> (véase ADE)
REAL:	<i>Revised European-American Lymphoma classification</i>
RM:	resonancia magnética
RN:	recién nacido
RP:	remisión parcial
Rx:	radiografía simple
SAF:	síndrome antifosfolípido
SCF:	<i>stem cell factor</i> (factor de crecimiento de la célula <i>stem</i>)
SCU:	sangre de cordón umbilical
SNC:	sistema nervioso central
SHU:	síndrome hemolítico urémico
SLP:	síndrome linfoproliferativo
SMD:	síndrome mielodisplásico
SMF:	sistema mononuclear fagocítico
SMP:	síndromemieloproliferativo
SP:	sangre periférica
t:	translocación
TC:	tomografía computarizada
TAFI:	<i>trombin activated fibrinolysis inhibitor</i> (inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina)
TE:	trombocitemia esencial
TFPI:	<i>tissue factor protein inhibitor</i> (inhibidor de la vía del factor tisular)
6-TG:	6-tioguanina

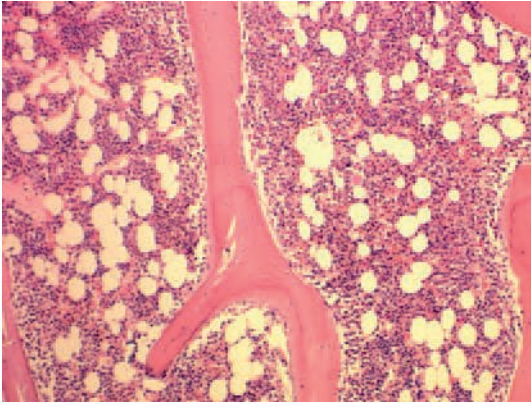
TGF:	<i>transforming growing factor</i> (factor de crecimiento transformante)
TH:	tiempo de hemorragia
THF:	tetrahidrofolato
TK:	tirosinasa
TMO:	trasplante de médula ósea
TNF:	<i>tumoral necrosis factor</i> (factor de necrosis tumoral)
TP:	tiempo de protrombina
TPH:	trasplante de progenitores hematopoyéticos
tPA:	activador tisular del plasminógeno
TRALI:	<i>transfusion related acute lung injury</i> (lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión)
TT:	tiempo de trombina
TTPA:	tiempo de tromboplastina parcial activado
TVP:	trombosis venosa profunda
TxA ₂ :	tromboxano A ₂
U:	unidad
UK:	urocinasa
VCM:	volumen corpuscular medio
VHB:	virus de la hepatitis B
VHC:	virus de la hepatitis C
VEB:	virus de Epstein-Barr
VEGF:	<i>vascular endothelial growth factor</i> (factor de crecimiento del endotelio vascular)
VIH:	virus de la inmunodeficiencia humana
VSG:	velocidad de sedimentación globular



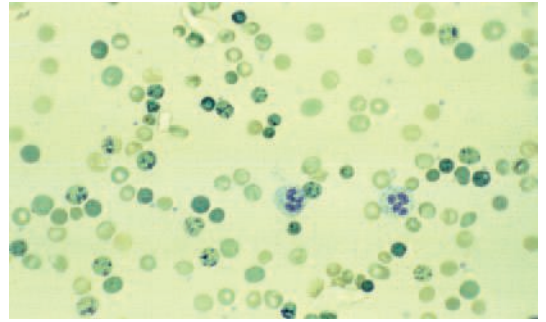
Colección iconográfica a color



PREGRADO^{de} Hematología

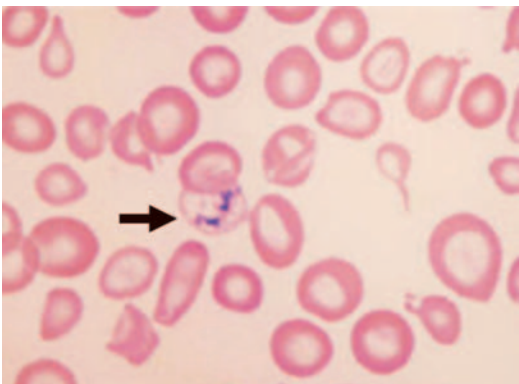
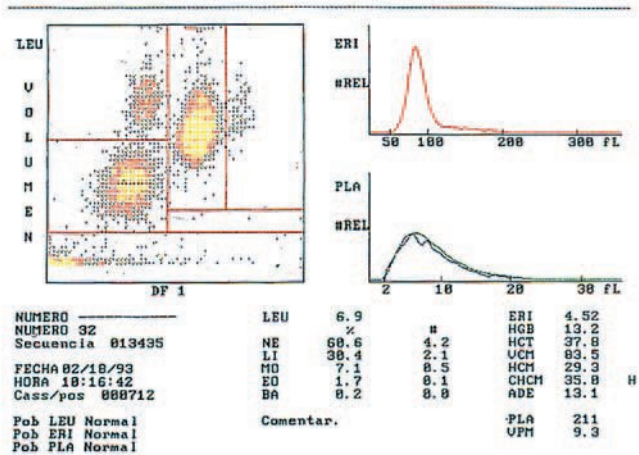


CAP. 1. Fig. 2. Estructura de la médula ósea normal. Imagen real.



CAP. 1. Fig. 6. Tinción de azul brillante de Cresilo. Obsérvense los reticulocitos.

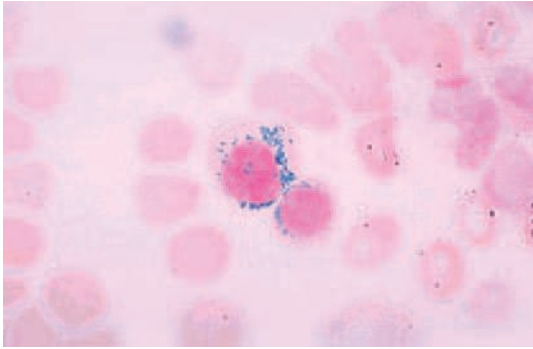
CAP. 2. Fig. 2. Hemograma normal que se obtiene con un contador electrónico tipo Coulter.



CAP. 2. Fig. 4. Frotis de sangre periférica en el que se aprecian hematíes de diferentes tamaños (anisocitosis) y formas (poikilocitosis). La flecha indica un eritrocito con cuerpos de Pappenheimer.



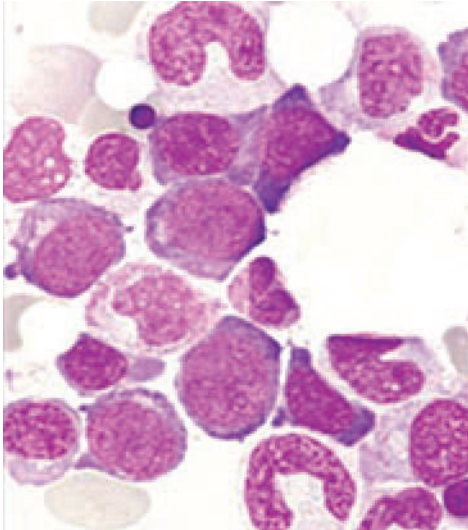
CAP. 3. Fig. 5. Uñas en vidrio de reloj (coiloniquia) en paciente con ferropenia.



CAP. 3. Fig. 7. Sideroblastos en anillo. Tinción de Perls.



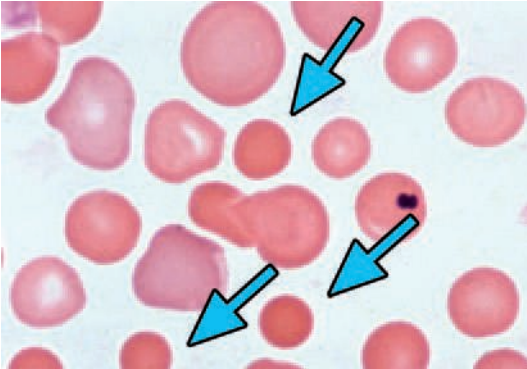
CAP. 4. Fig. 6. Macroцитos ovales y neutrófilo hipersegmentado (pleocariocito) en la sangre periférica de un paciente con anemia megaloblástica.



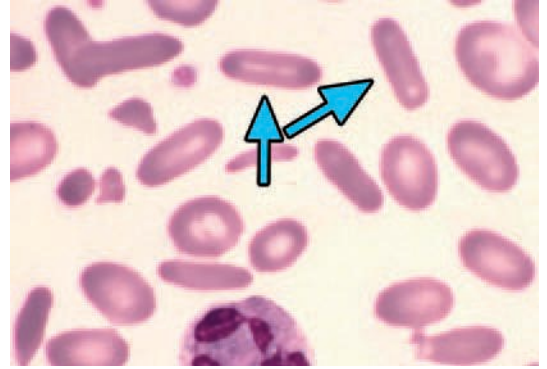
CAP. 4. Fig. 7. Precursoros gigantes en la médula ósea. Obsérvese la inmadurez de la cromatina nuclear en relación con el citoplasma.



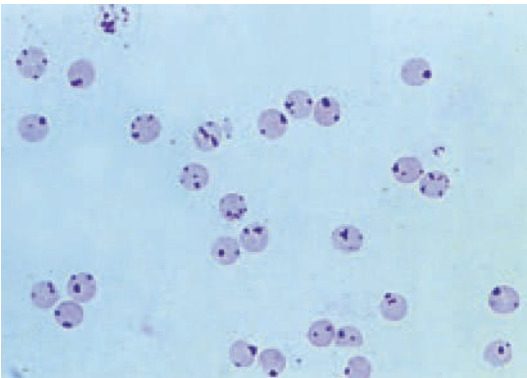
CAP. 4. Fig. 9. Paciente con anemia perniciosa y glositis.



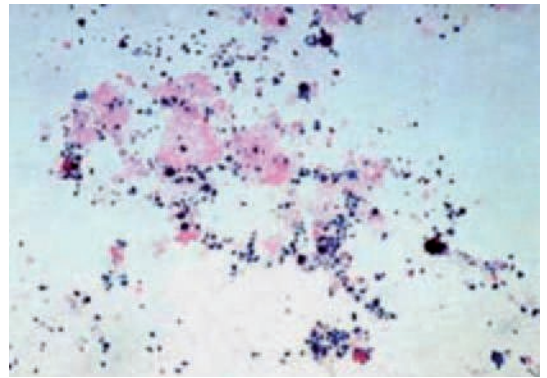
CAP. 5. Fig. 4. Imagen de extensión de sangre periférica de un paciente con esferocitos (hematíes sin palidez central y de menor diámetro que los normales).



CAP. 5. Fig. 5. Eliptocitosis hereditaria. Eliptocitos (flechas).

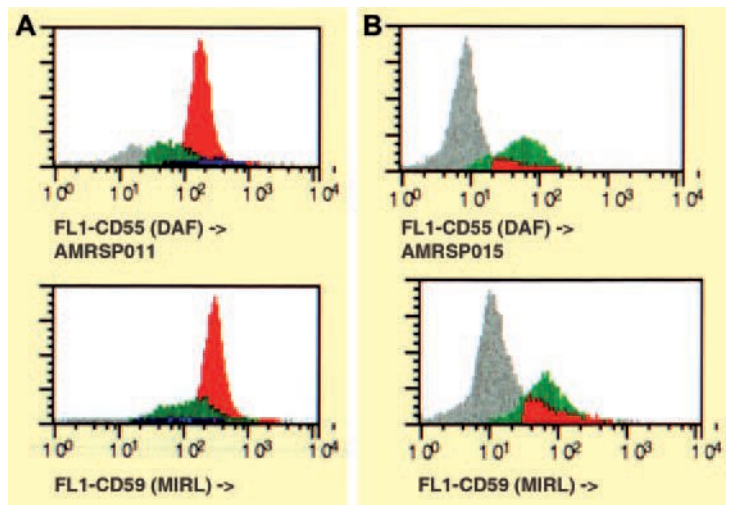


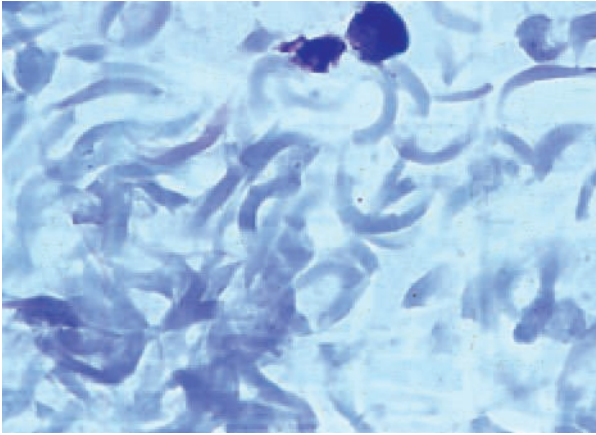
CAP. 5. Fig. 6. Cuerpos de Heinz en los hematíes (véase texto).



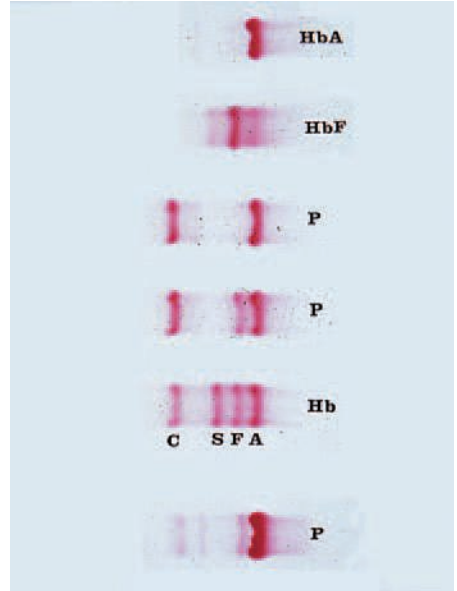
CAP. 5. Fig. 7. Tinción del Perls, que muestra hemosiderina en la orina.

CAP. 5. Fig. 8. Expresión de proteínas ancladas por GPI (CD55, CD59). A. Expresión positiva de CD55 y CD59 (pico rojo) en neutrófilos en un control sano. B. Expresión negativa de CD55 y CD59 (pico gris) en la mayoría de neutrófilos de un paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna, y sólo una pequeña proporción (pico rojo) expresan CD55 y CD59.





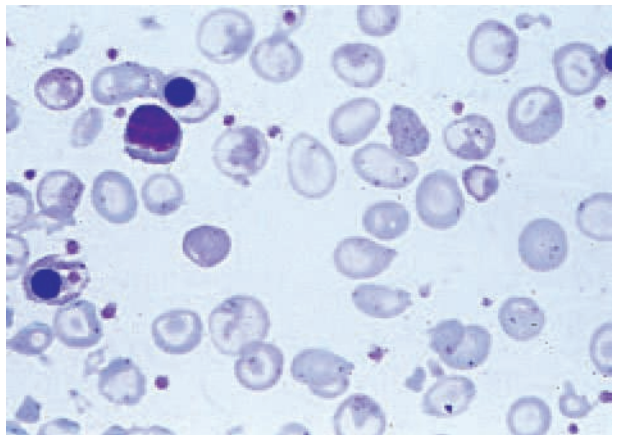
CAP. 6. Fig. 4. Hematíes en forma de hoz o drepanocitos, en anemia de células falciformes..



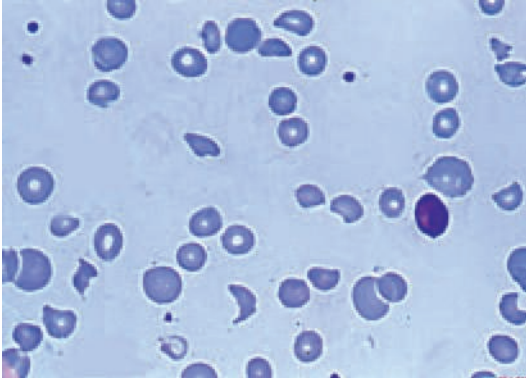
CAP. 6. Fig. 5. Electroforesis de hemoglobina (Hb) en acetato de celulosa a pH alcalino. Movilidad electroforética de las HbA, F, S y C. La letra P indica la electroforesis de dos pacientes.



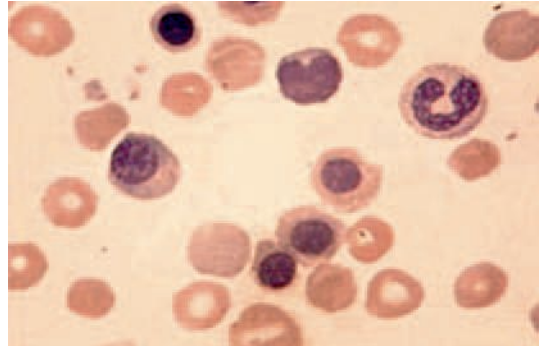
CAP. 6. Fig. 8. Obsérvese las alteraciones fenotípicas del cráneo, de la facies, de la columna y del abdomen (hepatoesplenomegalia) en este niño con talasemia.



CAP. 6. Fig. 9. Sangre periférica de β -talasemia mayor. Se observa anisopoikilocitosis; dianocitos y eritroblastos circulantes.



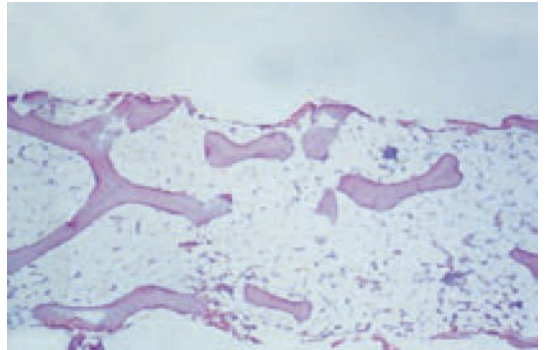
CAP. 7. Fig. 3. Anemia hemolítica microangiopática. Se observan hematíes fragmentados (esquistocitos)



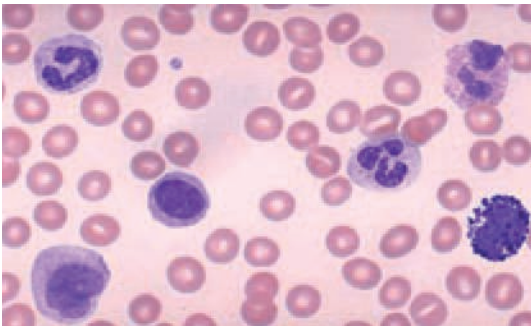
CAP. 8. Fig. 6. A. Sangre periférica en el recién nacido con eritroblastosis fetal.



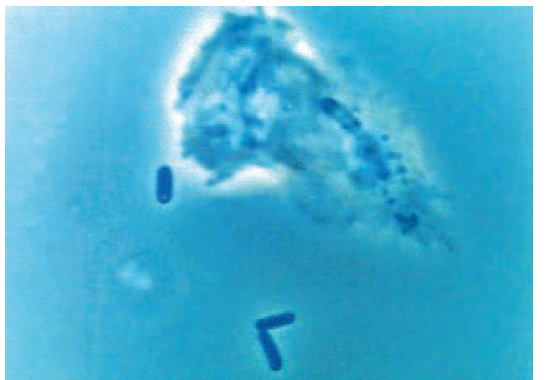
CAP. 8. Fig. 6. B. Fototerapia en el tratamiento de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido leve.



CAP. 9. Fig. 2. Biopsia ósea de paciente con aplasia medular. Se aprecia sustitución del tejido hematopoyético por tejido graso.



CAP. 10. Fig. 1. Frotis de sangre periférica. Diferentes tipos de leucocitos. De izquierda a derecha y de arriba a abajo: granulocito neutrófilo cayado, eosinófilo, linfocito, granulocito neutrófilo segmentado, monocito y basófilo.



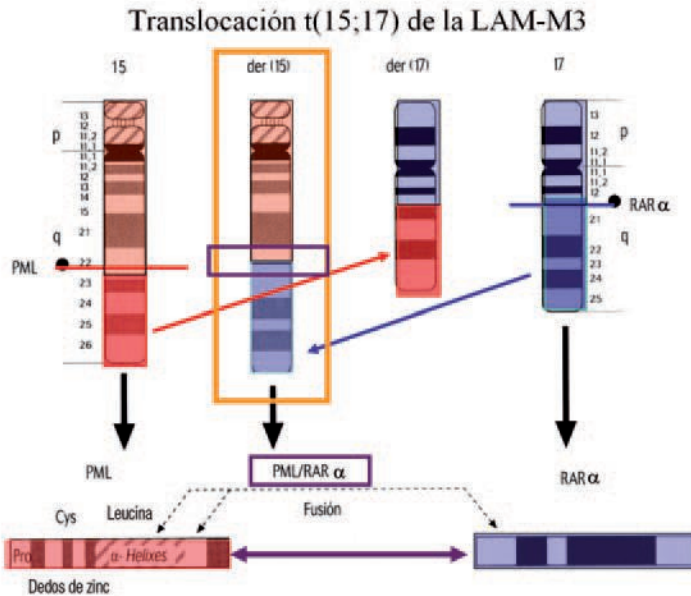
CAP. 10. Fig. 3. Obsérvese un granulocito fagocitando bacterias.



CAP. 10. Fig. 6. Múltiples abscesos en paciente con enfermedad granulomatosa crónica

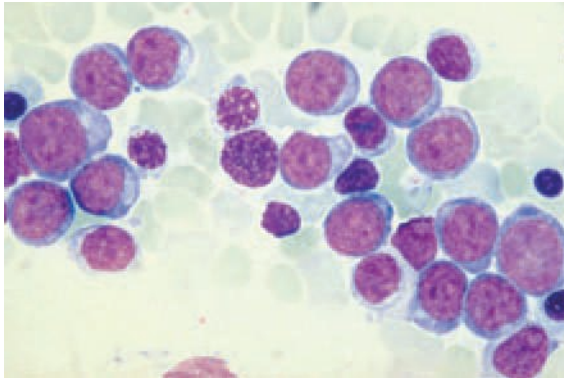
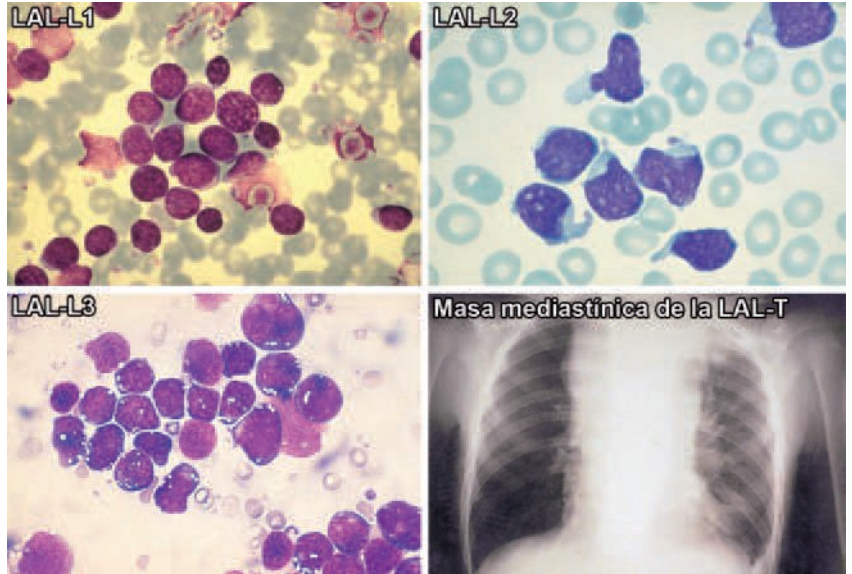


CAP. 10. Fig. 7. Úlcera en la cavidad oral. Agranulocitosis.

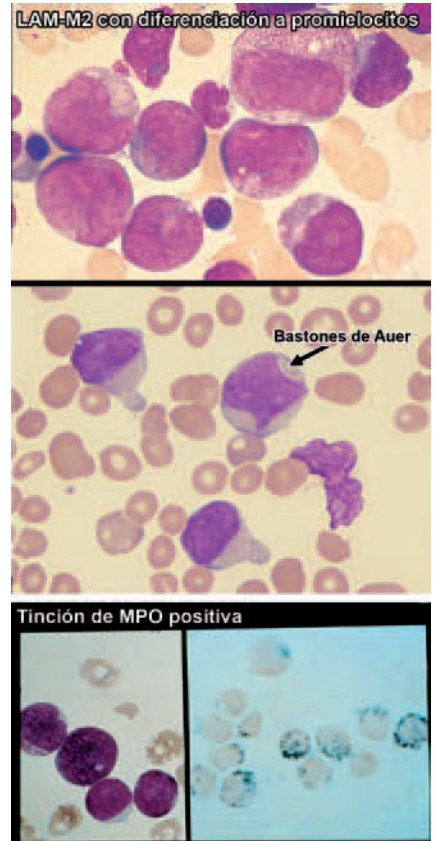


CAP. 11. Fig. 2. Traslocación t(15;17) típica de la leucemia aguda promielocítica (leucemia aguda mieloide [LAM] M3), de la que se genera un ácido ribonucleico de fusión *PML-RAR- α* .

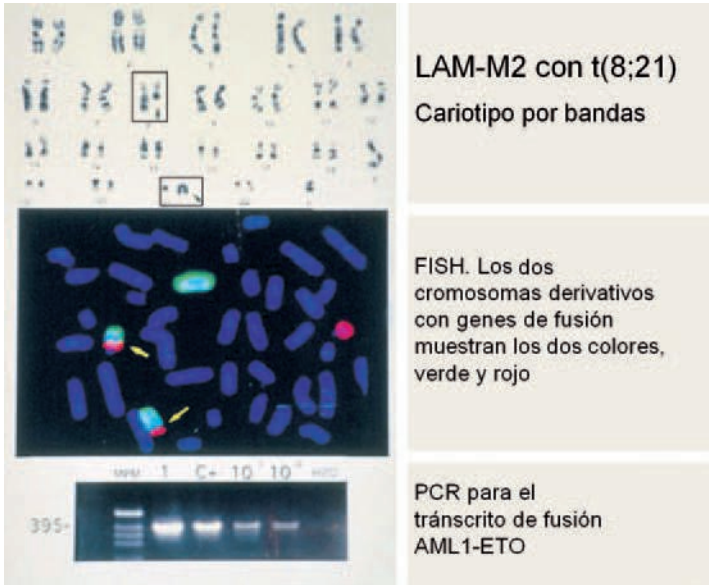
CAP. 11. Fig. 4. Clasificación del grupo Franco-Americano-Británico de las leucemias agudas linfoides (LAL): L1, L2 y L3. (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)



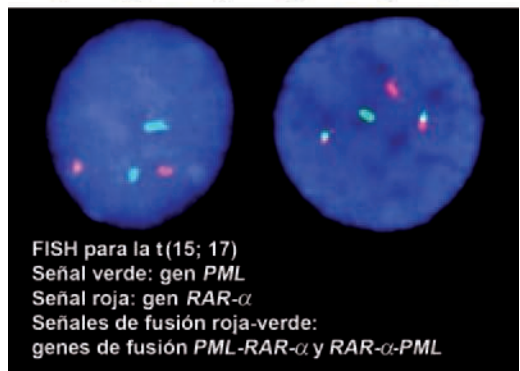
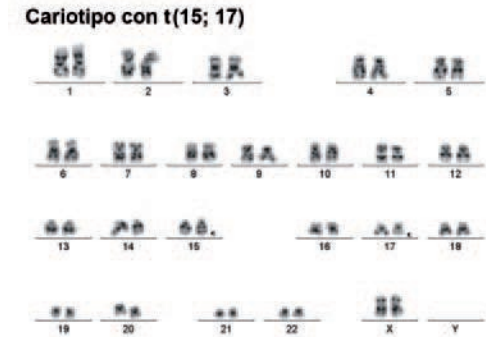
CAP. 11. Fig. 5. Leucemia aguda mieloblástica M0 o M1. (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)



CAP. 11. Fig. 6. Leucemia aguda mieloblástica M2(LAM-M2), bastones de Auer y tinción de mieloperoxidasa (MPO). (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)

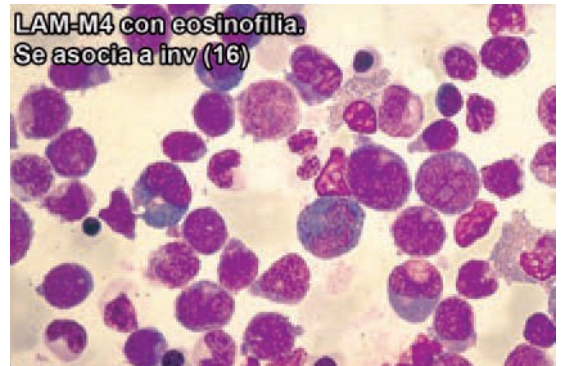
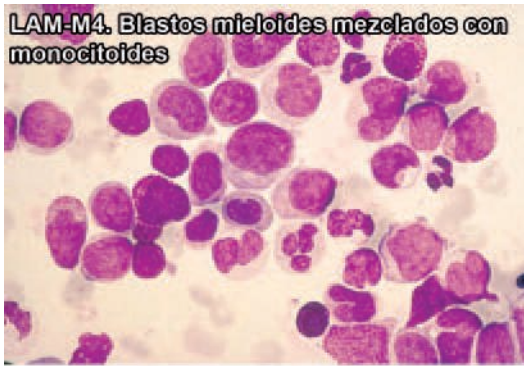


CAP. 11. Fig. 7. Estudio citogenético de la t(8;21) típica de la leucemia aguda mieloblástica M2 (LAM-M2). Cariotipo, hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)

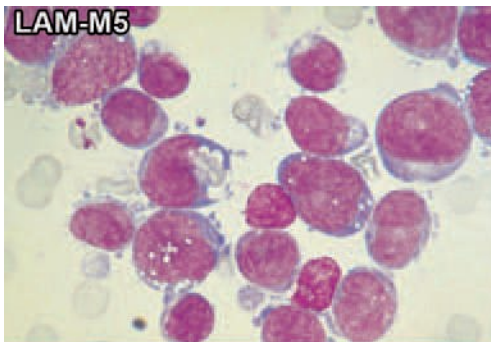


CAP. 11. Fig. 8. Leucemia aguda mieloblástica M3 (LAM-M3). Promielocitos patológicos con estacas intracitoplásmicas. CID: coagulación intravascular diseminada. (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)

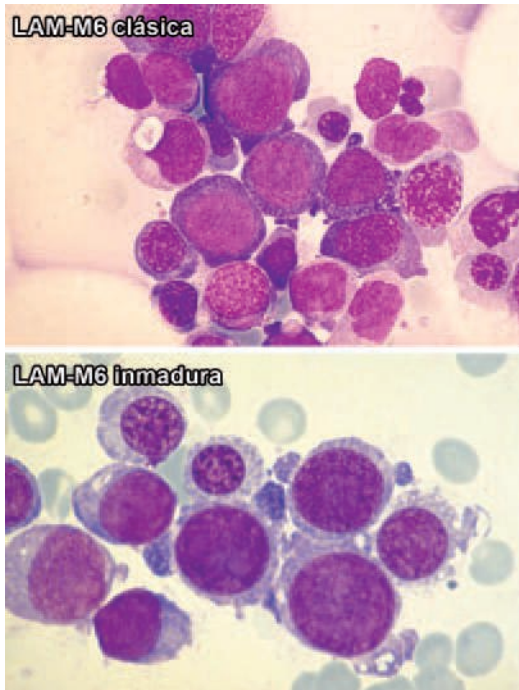
CAP. 11. Fig. 9. t(15;17). Cariotipo e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). (Por cortesía de Eva Arranz, Citogenética, Hospital de la Princesa.)



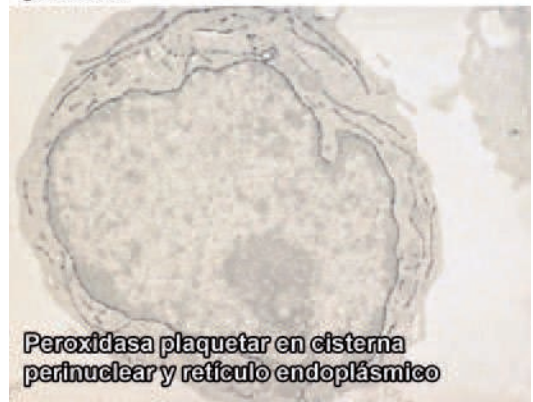
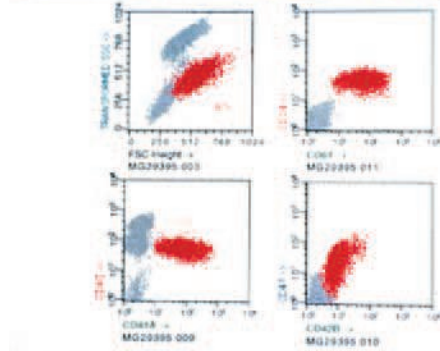
CAP. 11. Fig. 10. Leucemia aguda mieloblástica M4 (LAM-M4) y LAM-M4 con eosinofilia. (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)



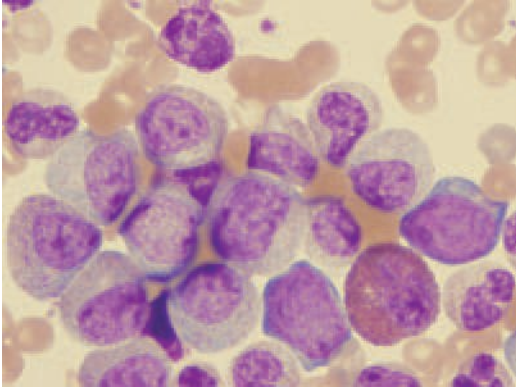
CAP. 11. Fig. 11. Infiltraciones extramedulares de la leucemia aguda mieloblástica M5 (LAM-M5) (monoblástica). (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)



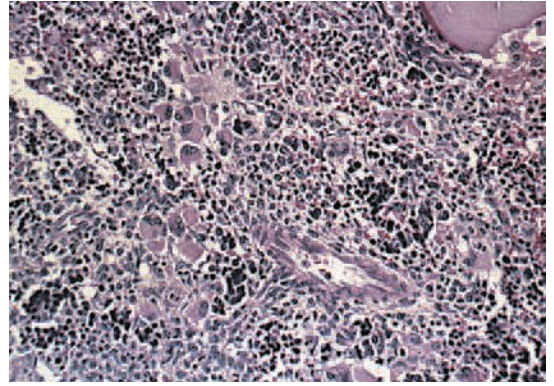
CAP. 11. Fig. 12. Leucemia aguda mieloblástica M6 (LAM-M6). (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)



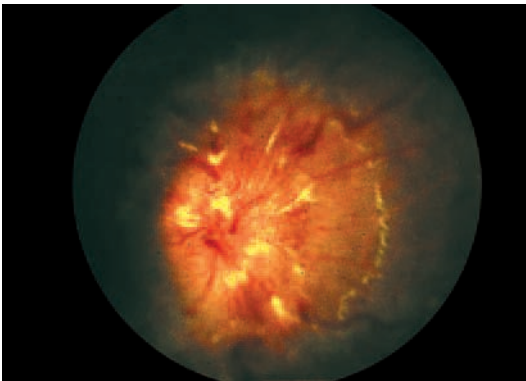
CAP. 11. Fig. 13. Leucemia aguda mieloblástica M7 (LAM-M7). (Fondo de imagen de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia [AEHH].)



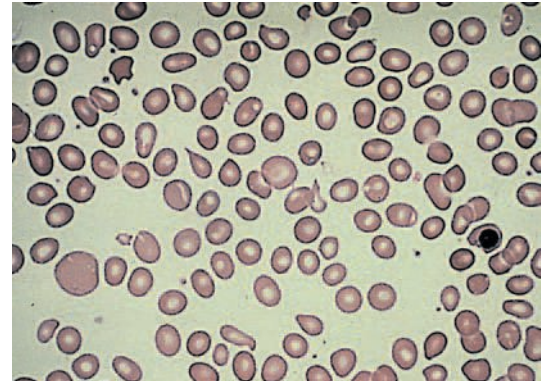
CAP. 12. Fig. 3. Morfología en sangre periférica. Se observan abundantes mielocitos, cayados, neutrófilos, eosinófilos y un blasto.



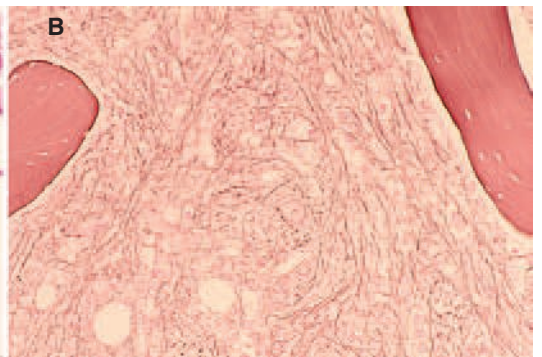
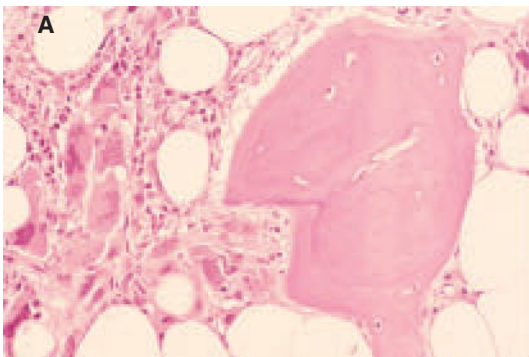
CAP. 13. Fig. 2. Médula ósea de policitemia vera, en la que se aprecia una gran hiperplasia celular con acúmulos de eritroblastos y megacariocitos.



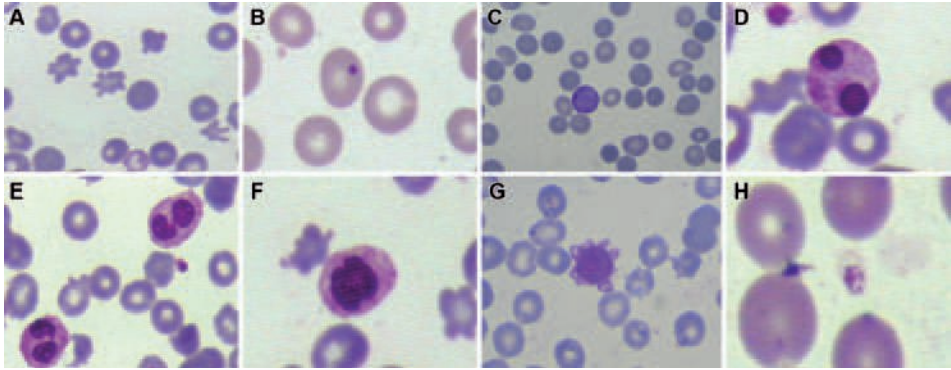
CAP. 13. Fig. 3. Trombosis de la vena central de la retina. Obsérvense el edema de la papila, las hemorragias y los exudados.



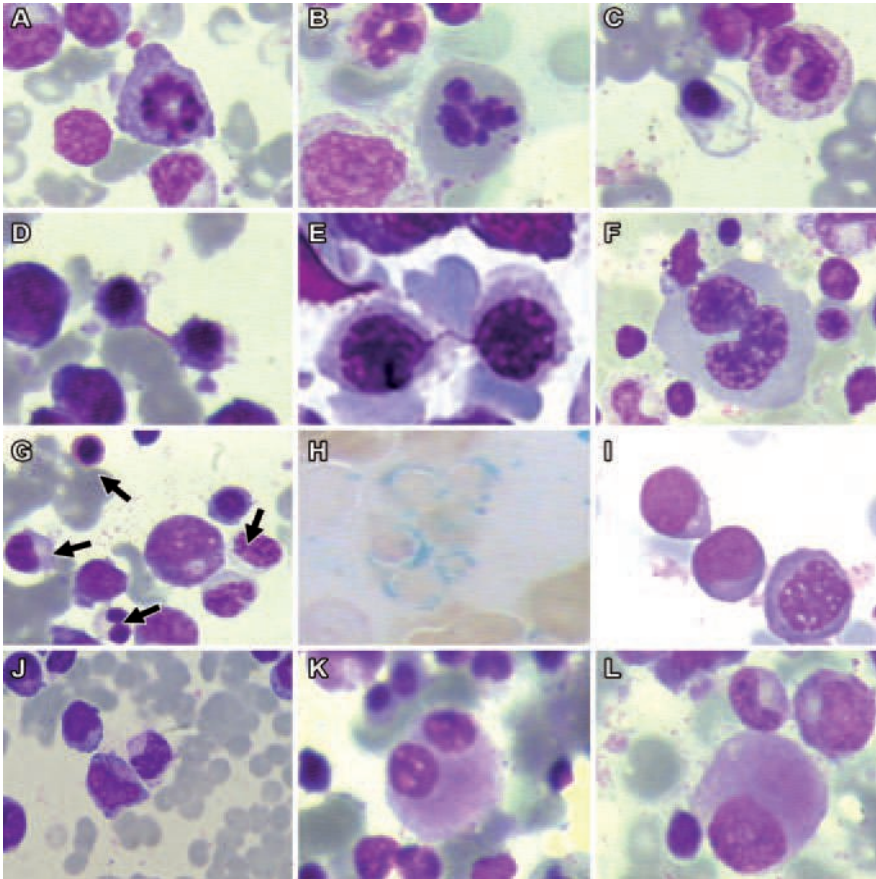
CAP. 14. Fig. 2. Mielofibrosis. Frotis de sangre periférica con un eritroblasto y hematíes en "gota de lágrima" (dacriocito).



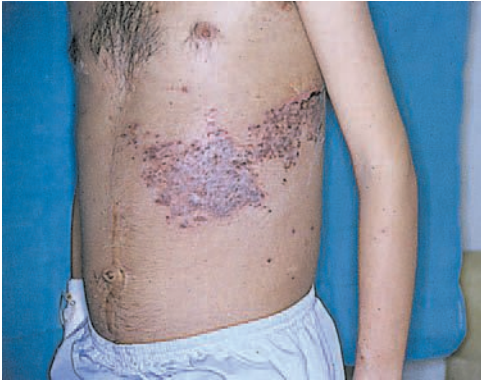
CAP. 14. Fig. 3. Biopsia ósea de mielofibrosis. A. Tinción convencional a gran aumento; obsérvense la proliferación de megacariocitos. B. Tinción de plata con aumento de la reticulina.



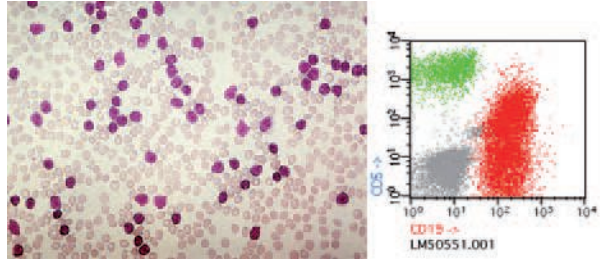
CAP. 15. Fig. 2. Hallazgos citológicos en sangre periférica. A. Anisopoiquilocitosis. B. Howell-Jolly. C. Anillo de Cabot. D y E. Granulocitos con defectos de segmentación nuclear. F. Granulocito con núcleo en espejo. G. Plaqueta con pseudópodos. H. Plaqueta parcialmente degranulada.



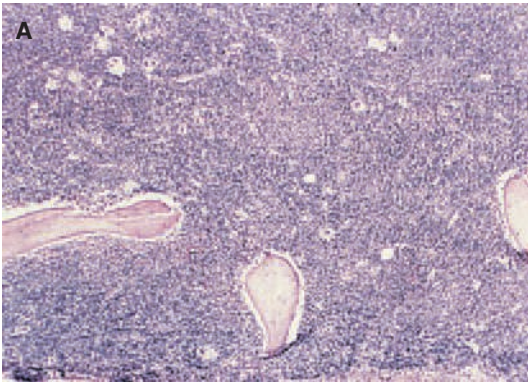
CAP. 15. Fig. 3. Dishematopoyesis en médula ósea. A. Núcleo con cariorrexis. B. Eritroblasto con múltiples gemaciones nucleares y seudonúcleos. C. Eritroblasto con importante defecto de hemoglobinización. D. Puente intercitoplasmático. E. Puente internuclear. F. Eritroblasto multinucleado. G. Disgranulopoyesis: mielocito hipoplásico, hipogranulación y neutrófilo tipo pseudo-Pelger. H. Sideroblastos tipo 4 (en anillo). I. Se observan dos blastos. J. Bastón de Auer. K. Dismegacariopoyesis: megacariocito bilobulado. L. Megacariocito unilobulado.



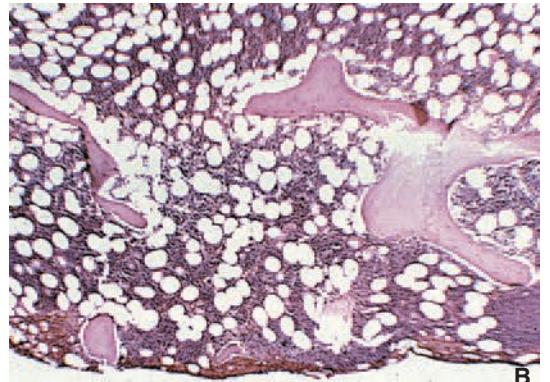
CAP. 16. Fig. 6. Herpes zóster intercostal en paciente con leucemia linfática crónica.



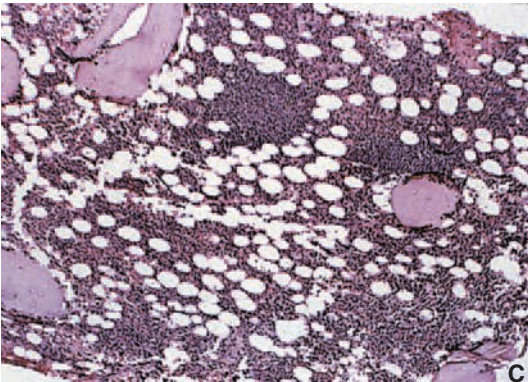
CAP. 16. Fig. 7. Leucemia linfática crónica (LLC). A la izquierda, frotis de sangre periférica con linfocitos maduros y sombras de Gümprecht. A la derecha, inmunofenotipo de LLC con células CD19+/CD5+.



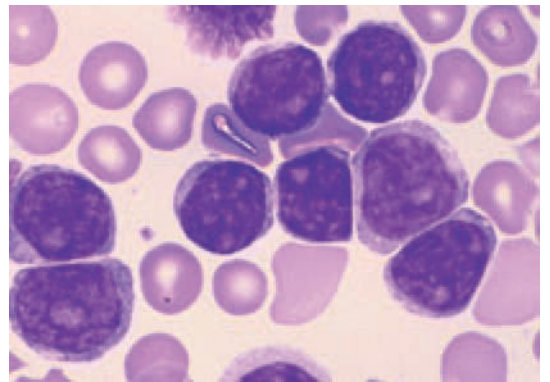
CAP. 16. Fig. 8. Biopsia ósea en leucemia linfática crónica. A. Patrón difuso.



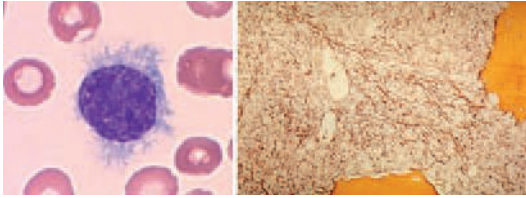
CAP. 16. Fig. 8. Biopsia ósea en leucemia linfática crónica. B. Patrón nodular.



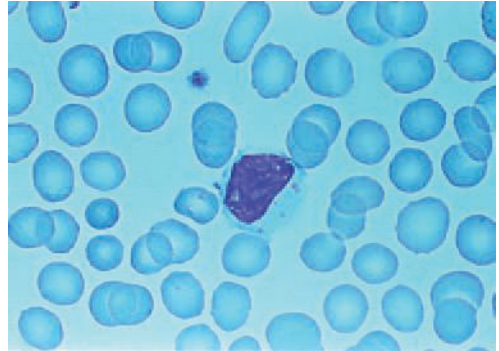
CAP. 16. Fig. 8. Biopsia ósea en leucemia linfática crónica. C. Patrón mixto.



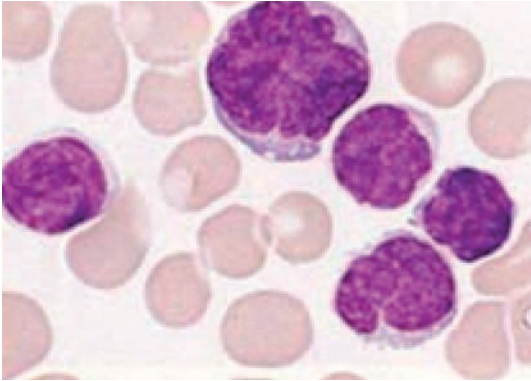
CAP. 16. Fig. 9. Leucemia prolinfocítica. Obsérvense los prominentes nucléolos.



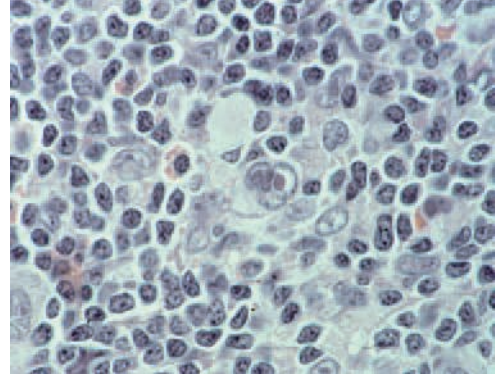
CAP. 16. Fig. 10. A la izquierda, tricoleucocito con prolongaciones citoplasmáticas. A la derecha, biopsia ósea con marcada fibrosis.



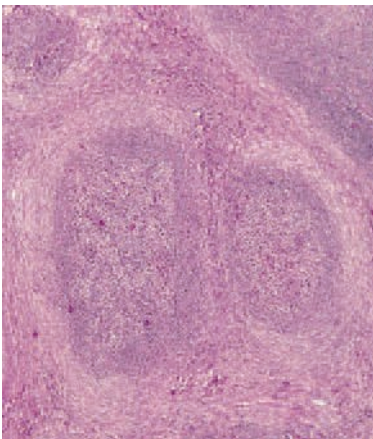
CAP. 16. Fig. 11. Linfocito granular grande. Obsérvense los gránulos en el amplio citoplasma.



CAP. 16. Fig. 12. Síndrome de Sézary. Se aprecian células con núcleo cerebriforme.



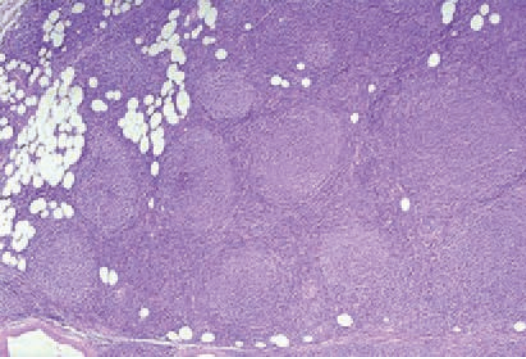
CAP. 17. Fig. 1. Histología ganglionar de un linfoma de Hodgkin que muestra una célula de Reed-Sternberg (centro) rodeada de células reactivas.



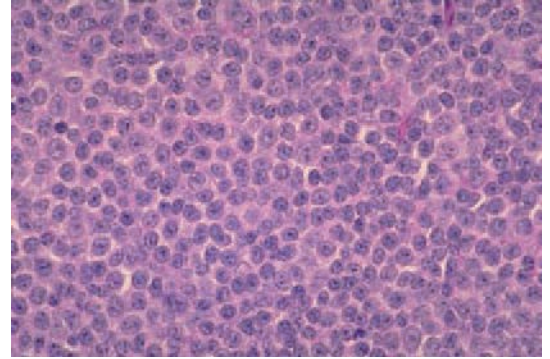
CAP. 17. Fig. 3. Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular. Se aprecian nódulos rodeados de bandas de colágena.



CAP. 17. Fig. 4. Linfoma de Hodgkin. Adenopatías en la región cervical derecha.



CAP. 18. Fig. 2. Imagen histológica de un linfoma folicular.



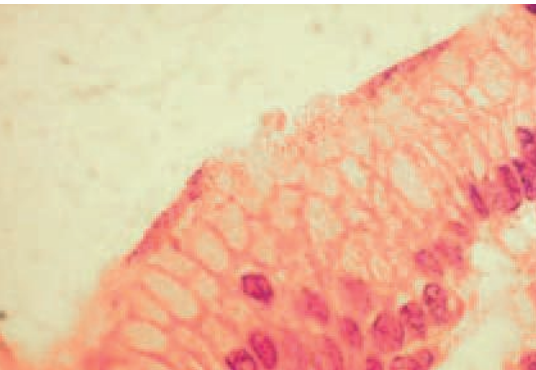
CAP. 18. Fig. 3. Imagen histológica de un linfoma folicular.



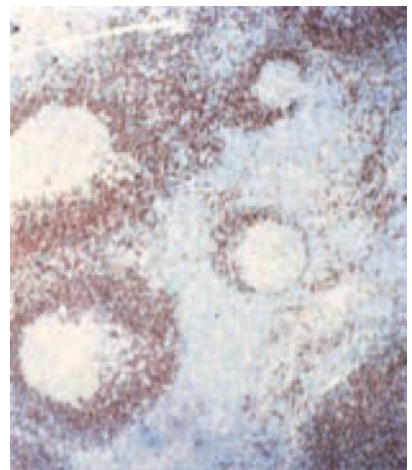
CAP. 18. Fig. 4. Adenopatías voluminosas axilares.



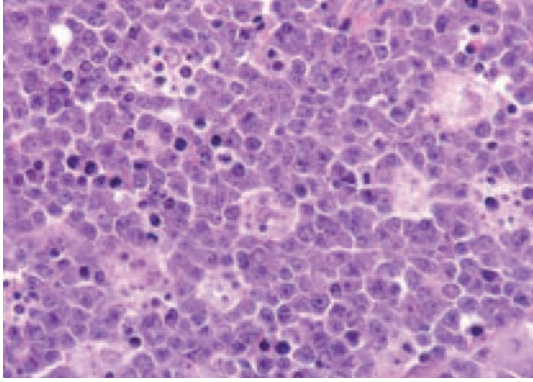
CAP. 18. Fig. 5. Hipertrofia amigdalar.



CAP. 18. Fig. 9. Imagen histológica de un linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)



CAP. 18. Fig. 10. Imagen histológica de un linfoma de células del manto. Obsérvese la expansión tumoral en la zona del manto folicular.



CAP. 18. Fig. 11. Imagen histológica del linfoma de Burkitt en la que se pueden ver la forma en "cielo estrellado" y las frecuentes mitosis.



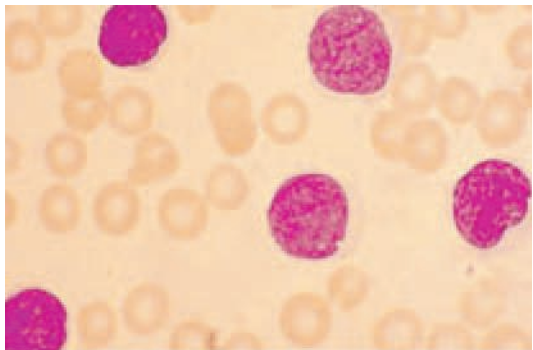
CAP. 18. Fig. 12. Afectación mandibular en un linfoma de Burkitt endémico.



CAP. 18. Fig. 13. Afectación en placas de una micosis fungoides.



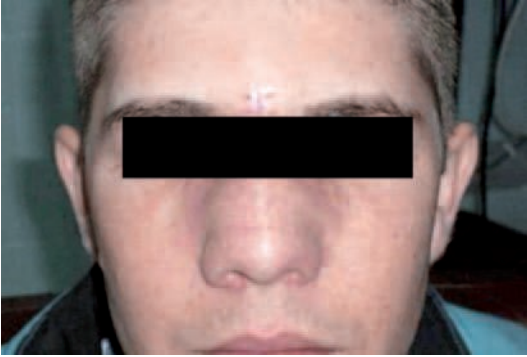
CAP. 18. Fig. 14. Micosis fungoides en fase tumoral.



CAP. 18. Fig. 15. Imagen de células de Sézary con microscopio óptico. Obsérvese su aspecto cerebriforme.



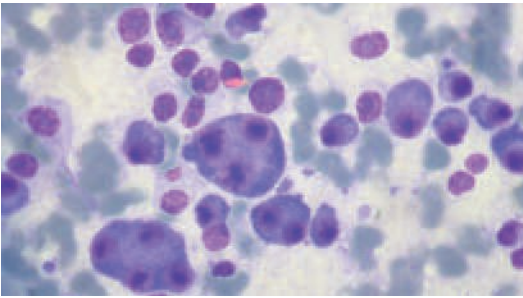
CAP. 18. Fig. 16. Imagen de células de Sézary con microscopio electrónico. Se aprecian las circunvoluciones nucleares.



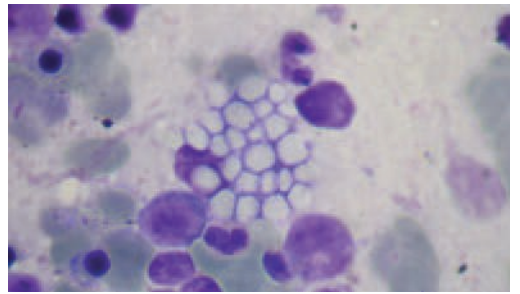
CAP. 18. Fig. 17. Inflamación nasal en un linfoma *natural killer (NT)*/ T de tipo nasal



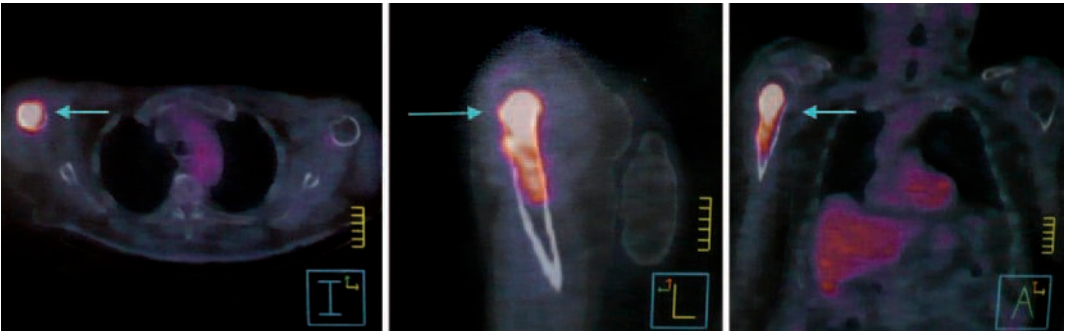
CAP. 19. Fig. 3. Frotis de sangre periférica de paciente con mieloma, en el que se aprecian hematíes en “pilas de moneda” (fenómeno de *rouleaux*).



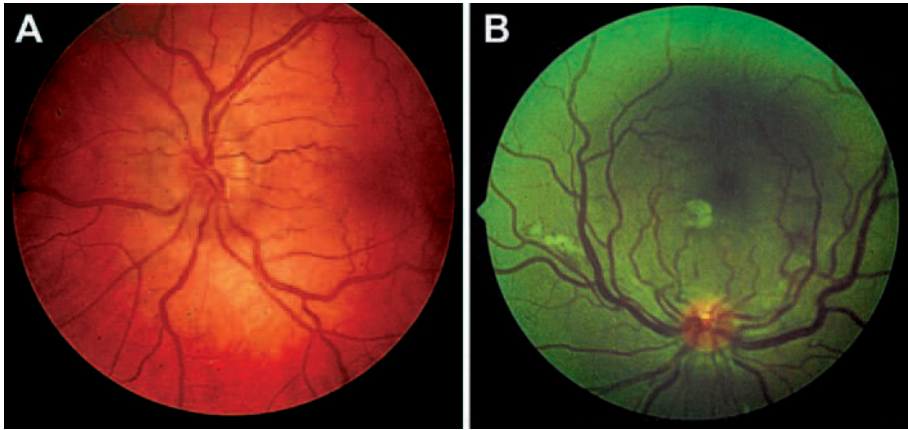
CAP. 19. Fig. 4. Aspirado de médula ósea que muestra células mielomatosas multinucleadas formando sincitios.



CAP. 19. Fig. 5. Células mielomatosas con inclusiones citoplasmáticas constituidas por acúmulos de paraproteína.



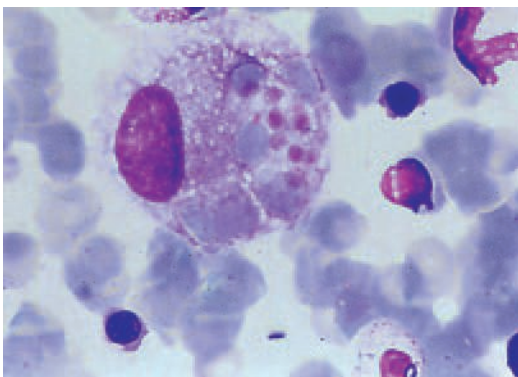
CAP. 19. Fig. 10. Tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (TC) del mismo paciente de la figura 9.



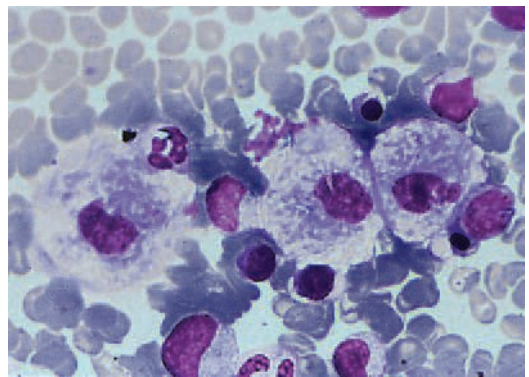
CAP. 20. Fig. 2. A y B. Fondo de ojo. Venas engrosadas y tortuosas en un síndrome de hiperviscosidad.



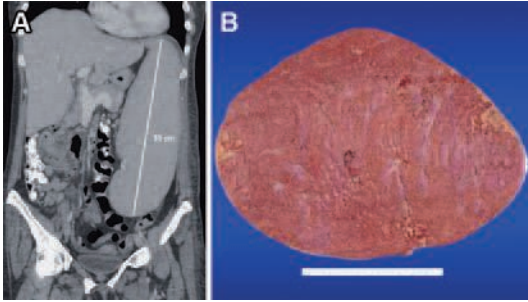
CAP. 20. Fig. 3. Amiloidosis. Macroglosia.



CAP. 21. Fig. 3. Hemofagocitosis. Macrófago con plaquetas y hematíes fagocitados en su citoplasma.



CAP. 21. Fig. 4. Célula de Gaucher. Obsérvense el aspecto "espumoso" y el contenido fibrilar de amplio citoplasma.



CAP. 22. Fig. 3. Esplenomegalia gigante extirpada en paciente con tricoleucemia. A. En la imagen de tomografía computarizada el bazo mide 30 cm. B. Histología donde se aprecian infartos esplénicos periféricos.



CAP. 23. Fig. 4. Alopecia posquimioterapia.



CAP. 23. Fig. 5. Facies cushingoide tras tratamiento esteroideo.



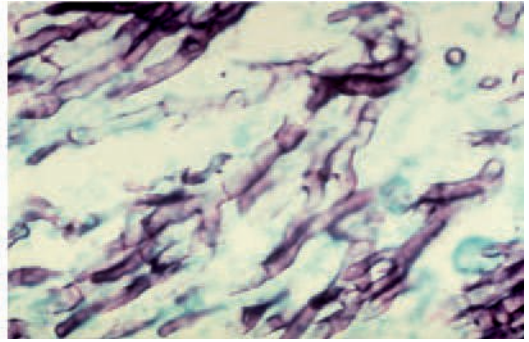
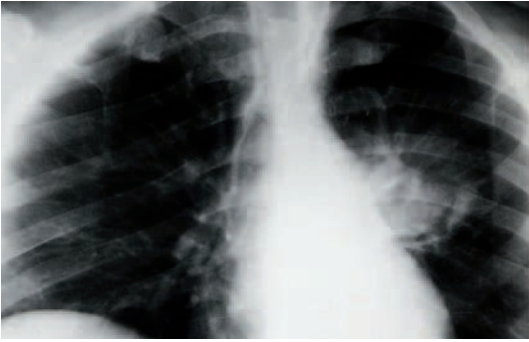
CAP. 23. Fig. 7. Necrosis cutánea por extravasación de quimioterapia.



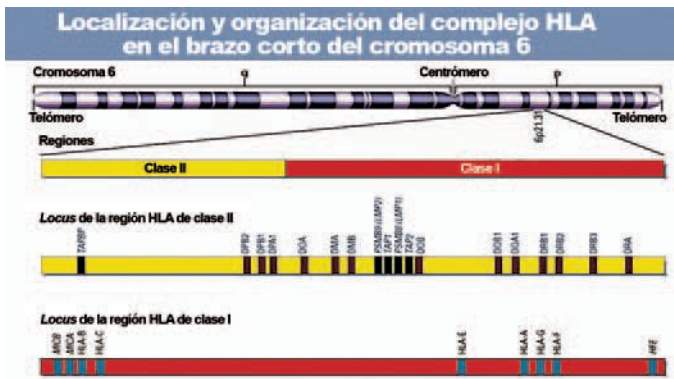
CAP. 23. Fig. 6. Estrías esteroideas.



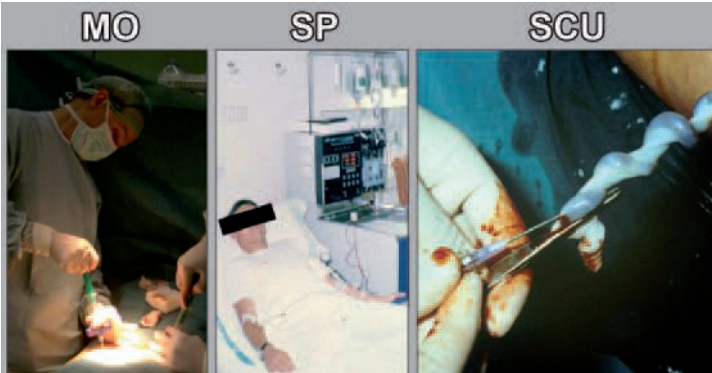
CAP. 23. Fig. 8. .Mucositis por quimioterapia.



CAP. 23. Fig. 9. Neumonía por *Aspergillus* en paciente neutropénico. En la radiografía (izquierda), se observa un micetoma. Imagen de lavado broncoalveolar del mismo paciente (derecha), donde se observan hongos filamentosos tabicados.



CAP. 24. Fig. 2. Localización y organización del complejo HLA en el brazo corto del cromosoma 6. Los genes más importantes para el trasplante son el A, B y C de clase I y el DR de clase II. La diferencia en cualquiera de ellos entre donante y receptor aumenta la posibilidad de rechazo y de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).



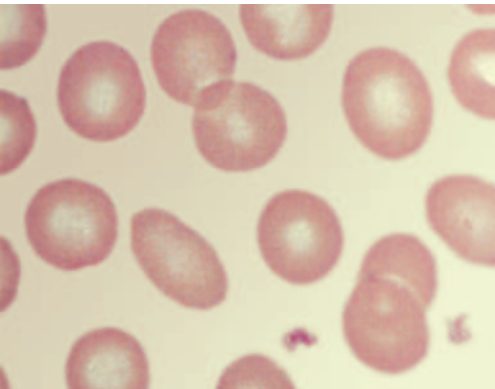
CAP. 24. Fig. 3. Extracción (*harvest*) de progenitores hematopoyéticos de médula ósea (MO), sangre periférica (SP) movilizada con G-CSF y sangre de cordón umbilical (SCU).



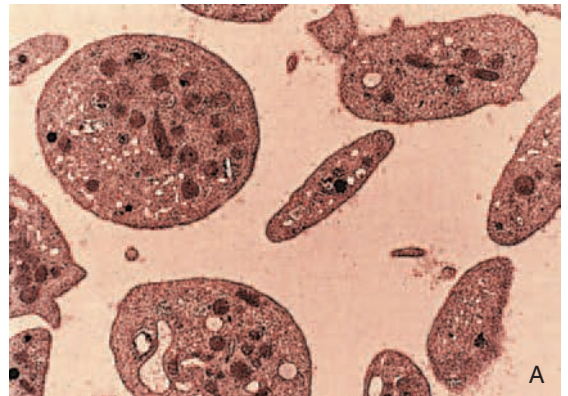
CAP. 24. Fig. 4. Infusión de progenitores hematopoyéticos a través de una vía central (catéter de Hickman).



CAP. 24. Fig. 6. Exantema palmoplantar típico de la enfermedad del injerto contra el huésped aguda.



CAP. 25. Fig. 3. Frotis de sangre periférica en el que se observan hematíes y dos plaquetas.



CAP. 25. Fig. 4. A. Imagen al microscopio electrónico de varias plaquetas.



CAP. 26. Fig. 1. A. Púrpura petequeal en piel.



CAP. 26. Fig. 1. B. Equimosis y hematomas.



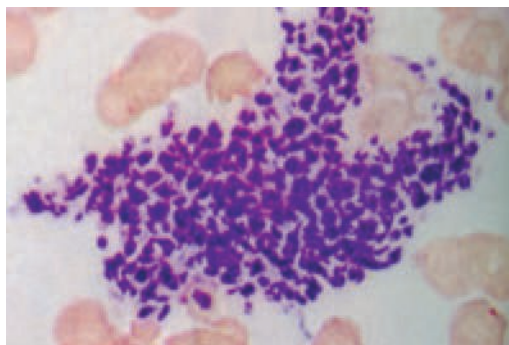
CAP. 26. Fig. 1. C. Gran hematoma en paciente con coagulación intravascular diseminada.



CAP. 26. Fig. 3. Tiempo de hemorragia. Ivy.



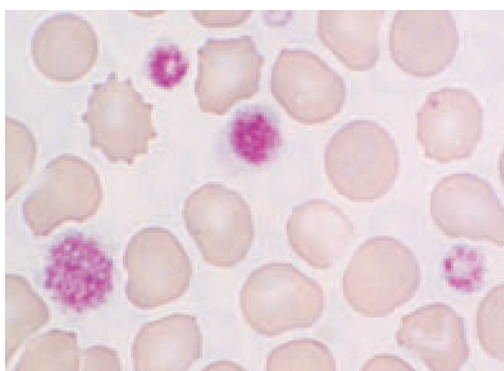
CAP. 26. Fig. 2. Hemartrosis..



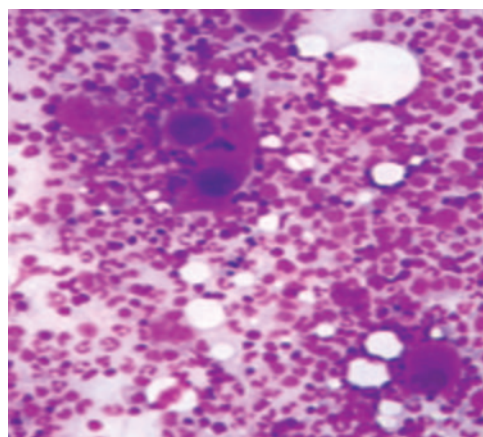
CAP. 27. Fig. 1. Seudotrombocitopenia. Se observan plaquetas agregadas por el anticoagulante ácido etilendiaminotetracético (EDTA).



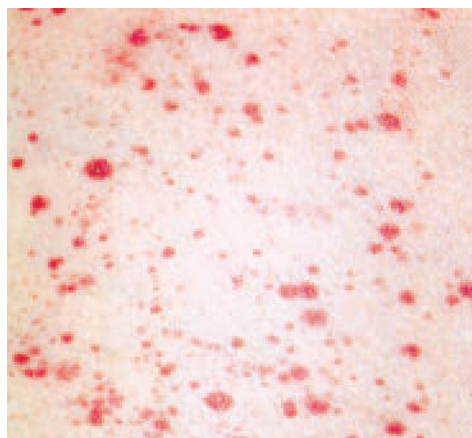
CAP. 27. Fig. 2. Trombocitopenia con ausencia de radio.



CAP. 27. Fig. 3. Síndrome de Bernard-Soulier. Se aprecian plaquetas gigantes.



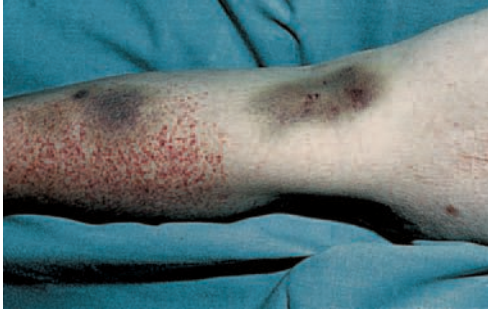
CAP. 27. Fig. 5. Se observan abundantes megacariocitos en el aspirado medular de un paciente con PTI.



CAP. 27. Fig. 6. Púrpura petequeal.



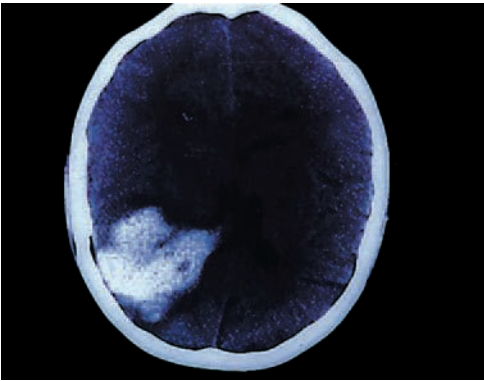
CAP. 28. Fig. 2. Intensa hemartrosis en la rodilla de un paciente con hemofilia A grave con inhibidor del factor VIII de alta respuesta.



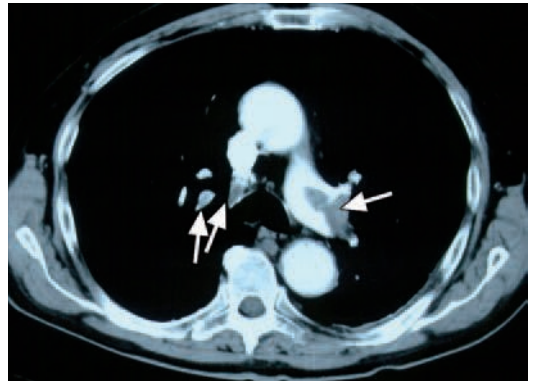
CAP. 29. Fig. 2. A. Coagulación intravascular diseminada. A. Se aprecia púrpura petequeal y equimosis



CAP. 29. Fig. 2. B. Coagulación intravascular diseminada. B. Gran hematoma espontáneo.



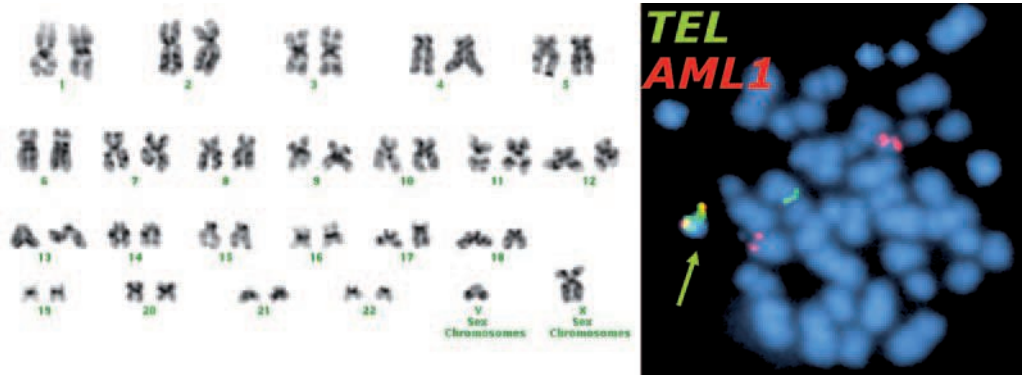
CAP. 30. Fig. 1. Embolia cerebral (tomografía computarizada).



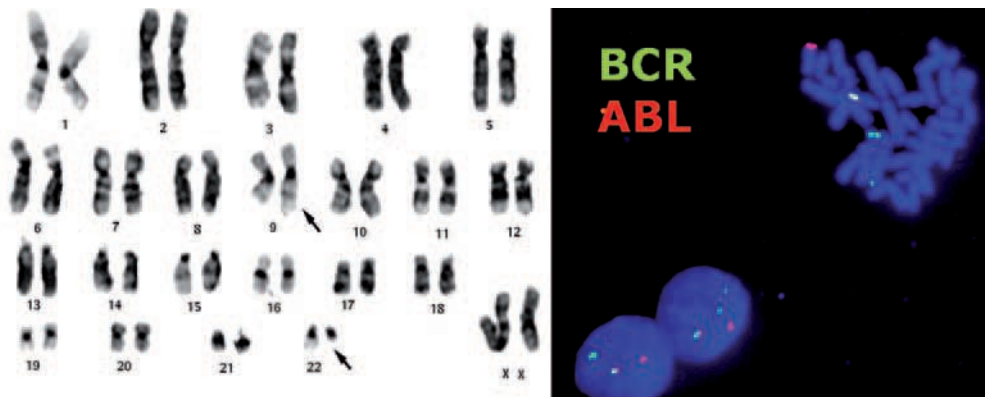
CAP. 30. Fig. 2. Angiografía por tomografía computarizada torácica que muestra una embolia pulmonar bilateral en ambos troncos principales (flechas).



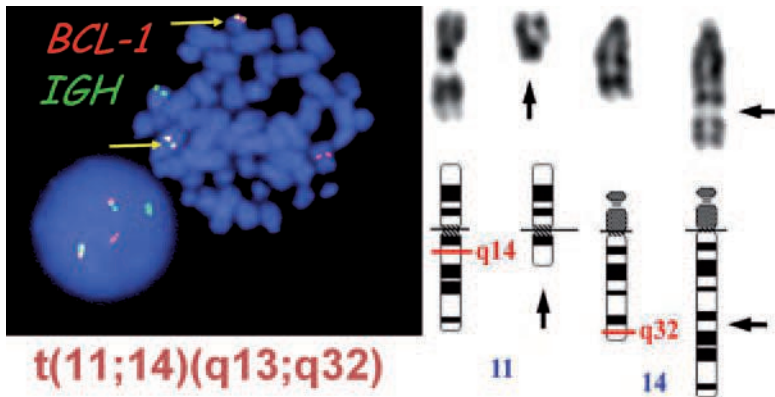
CAP. 30. Fig. 5. Fenómenos de necrosis dérmica en un paciente con deficiencia de proteína C en tratamiento con dicumarínicos.



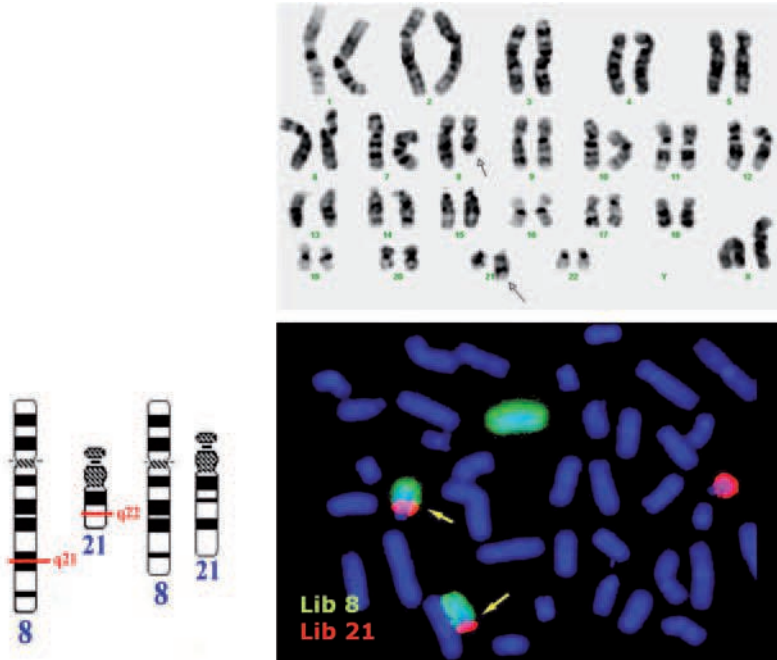
CAP. 32. Fig. 1. Paciente con leucemia aguda linfoblástica B. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). $t(12;21)(p13;q22)$ *TEL-AML1 ETV6-CBFA2*. Esta traslocación no se observa mediante citogenética convencional.



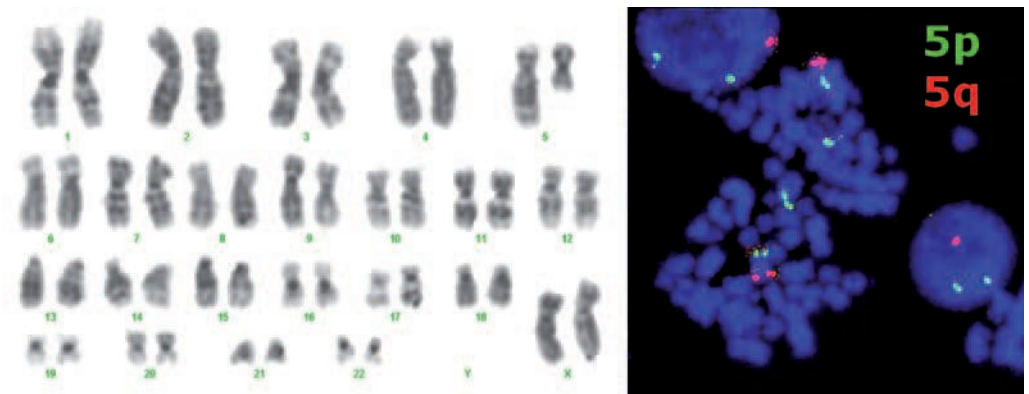
CAP. 32. Fig. 2. Paciente con leucemia mieloide crónica. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). $t(9;22)(q34;q11)$. Fusión *BCR/ABL*.



CAP. 32. Fig. 3. Paciente con linfoma de células del manto. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). $t(11;14)(q13;q32)$.



CAP. 32. Fig. 4. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Leucemia aguda mieloblástica con $t(8;21)(q21;q22)$ *AML1-ETO*.



CAP. 32. Fig. 5. Paciente con síndrome mielodisplásico. Citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH). $del(5)(q13q31)$.

PRECURSADO de **Hematología**

