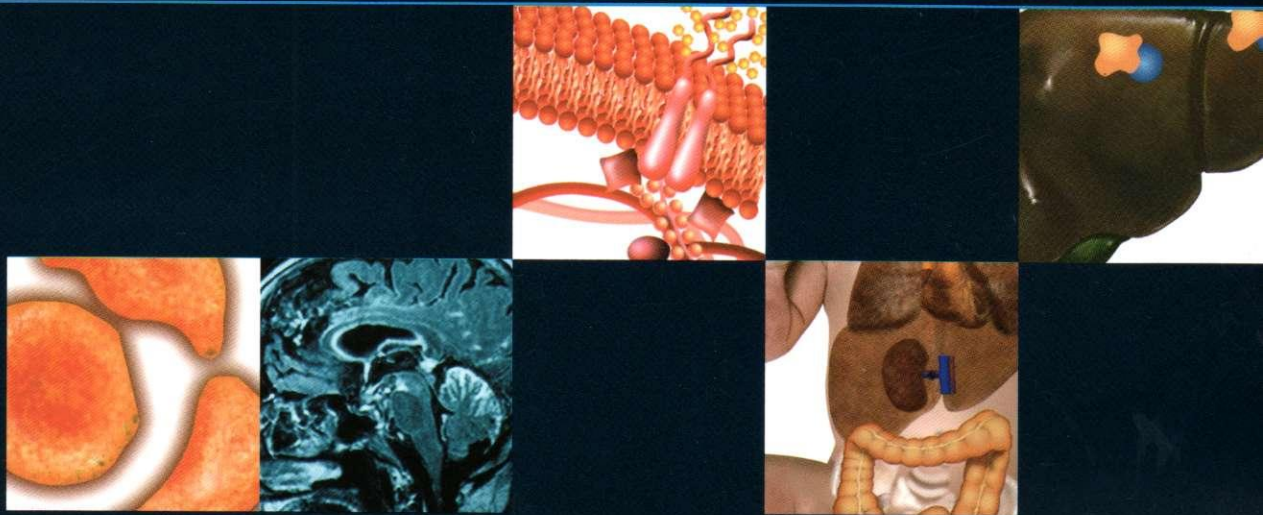


Manual CTO

de Medicina y Cirugía

8.ª edición



Hematología

01. Introducción: fisiología del eritrocito Anemia: concepto y evaluación	01	04. Anemia ferropénica	09
1.1. Fisiología del eritrocito	01	4.1. Metabolismo del hierro	09
1.2. Concepto de anemia	02	4.2. Etiopatogenia	10
02. Aplasia de médula ósea	05	4.3. Clínica	10
2.1. Concepto	05	4.4. Diagnóstico	10
2.2. Etiología	05	4.5. Tratamiento	11
2.3. Patogenia de la aplasia	06	05. Anemia de enfermedad crónica o por mala utilización del hierro	12
2.4. Clínica	06	5.1. Patogenia	12
2.5. Criterios de gravedad de la aplasia	06	5.2. Diagnóstico	12
2.6. Tratamiento	07	5.3. Tratamiento	13
03. Anemia mieloptísica	08	06. Anemias megaloblásticas	14
3.1. Concepto y diagnóstico	08	6.1. Concepto y caracteres generales	14
3.2. Etiología	08	6.2. Anemia por deficiencia de vitamina B ₁₂	15
		6.3. Anemia perniciosa	16
		6.4. Anemia por deficiencia de folato	17
		6.5. ¿Cómo se estudiaría a un paciente con anemia macrocítica?	17

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del copyright.

© CTO EDITORIAL, S.L. 2011

Diseño y maquetación: CTO Editorial

C/ Nómez de Balboa, 115; 28006 Madrid

Tfno.: 91 782 43 30 - Fax: 91 782 43 43

E-mail: ctoeditorial@ctomedicina.com

Página Web: www.grupocto.es

ISBN Hematología: 978-84-15062-46-2

ISBN Obra completa: 978-84-15062-11-0

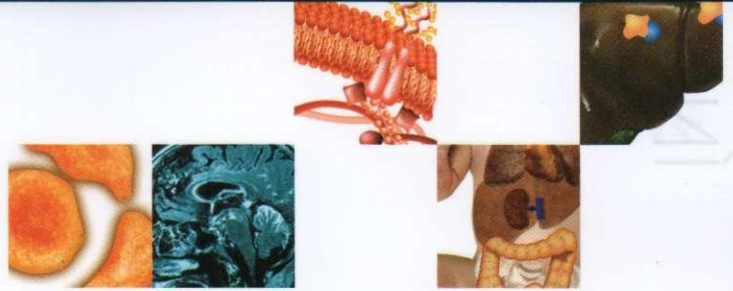
Depósito legal: M-9937-2011

Impreso en España - Printed in Spain

GRAMADOSA ARTES GRÁFICAS, S.L.

Avda. Moncayo, 2; 28703 San Sebastián de los Reyes (Madrid)

Tfno.: 91 653 86 11



07. Anemias hemolíticas 19

- 7.1. Generalidades 19
- 7.2. Anemias hemolíticas congénitas 20
- 7.3. Anemias hemolíticas adquiridas 24
- 7.4. Hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad de Marchiafava-Micheli 26

08. Síndromes mielodisplásicos 28

- 8.1. Definición 28
- 8.2. Epidemiología 28
- 8.3. Etiología 28
- 8.4. Clínica 29
- 8.5. Diagnóstico 29
- 8.6. Clasificación de los síndromes mielodisplásicos 29
- 8.7. Pronóstico 30
- 8.8. Tratamiento 31

09. Eritrocitosis 32

- 9.1. Concepto 32
- 9.2. Clasificación 32
- 9.3. Diagnóstico 33
- 9.4. Tratamiento 33

10. Síndromes mieloproliferativos crónicos 35

- 10.1. Concepto 35
- 10.2. Clasificación 35
- 10.3. Alteraciones genéticas recurrentes 36
- 10.4. Policitemia *vera* 36
- 10.5. Mielofibrosis primaria con metaplasia mioide o mielofibrosis agnógena 38
- 10.6. Trombocitosis o trombocitemia esencial 39
- 10.7. Leucemia mioide crónica (BCR/ABL1-positiva) 39

Bibliografía 50

11. Leucemia linfática crónica	42	13. Linfoma de Hodgkin	53
11.1. Concepto	42	13.1. Anatomía patológica/clasificación	53
11.2. Epidemiología	42	13.2. Diseminación del linfoma de Hodgkin	55
11.3. Clínica	42	13.3. Estadificación	55
11.4. Diagnóstico	43	13.4. Clínica	55
11.5. Estadificación de la leucemia linfática crónica	43	13.5. Pruebas de laboratorio/técnicas de imagen	56
11.6. Tratamiento	44	13.6. Tratamiento	56
11.7. Tricoleucemia, leucemia de células peludas o reticuloendoteliosis leucémica	44	13.7. Pronóstico	57
12. Leucemias agudas	46	14. Linfomas no Hodgkin	58
12.1. Etiología	46	14.1. Etiología	58
12.2. Incidencia	47	14.2. Alteraciones citogenéticas	59
12.3. Clasificación de las leucemias agudas	47	14.3. Clasificación	59
12.4. Características citológicas e histoquímicas	49	14.4. Clínica	61
12.5. Alteraciones citogenéticas en leucemias agudas	49	14.5. Tratamiento	62
12.6. Clínica de las leucemias agudas	50	14.6. Linfoma de Burkitt	62
12.7. Pronóstico y tratamiento	50	14.7. Leucemia-linfoma de célula T del adulto	62
		15. Mieloma múltiple y otras neoplasias de las células plasmáticas	64
		15.1. Mieloma múltiple	64
		15.2. Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS/GMSI)	67
		15.3. Otros trastornos de las células plasmáticas	68



		Aspectos esenciales	
16.	Hemostasia. Generalidades	70	
16.1.	Fisiología de la hemostasia	70	
17.	Alteraciones plaquetarias	73	
17.1.	Trombopenia o trombocitopenia	73	
17.2.	Trombocitopatías	75	
17.3.	Otras enfermedades de la hemostasia primaria	75	
18.	Alteraciones de la coagulación sanguínea	77	
18.1.	Hemofilia A	77	
18.2.	Deficiencias de otros factores de la coagulación	78	
18.3.	Trastornos congénitos protrombóticos	78	
18.4.	Síndromes de coagulación intravascular diseminada	78	
19.	Terapia anticoagulante	81	
19.1.	Heparina	81	
19.2.	Anticoagulantes orales	82	
19.3.	Tratamiento antiagregante plaquetario	83	
20.	Trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH)	84	
20.1.	Tipos de trasplantes	84	
20.2.	Selección de pacientes	84	
20.3.	Selección de donantes	85	
20.4.	Preparación del paciente	85	
20.5.	Complicaciones	85	
20.6.	Fuentes de progenitores hemopoyéticos	87	
20.7.	Uso clínico de factores de crecimiento hemopoyéticos	87	
21.	Transfusión sanguínea	88	
21.1.	Grupos sanguíneos	88	
21.2.	Transfusiones sanguíneas	89	
21.3.	Complicaciones transfusionales	89	
Bibliografía			91

Preguntas	
1. Fisiología del eritrocito	92
2. Anemia: concepto y evaluación	93
3. Anemia: fisiopatología	94
4. Anemia: diagnóstico	95
5. Anemia: tratamiento	96

1. Fisiología del eritrocito

Eritropoyesis

Los eritrocitos, al igual que el resto de las células de la sangre, proceden de una célula indiferenciada (célula madre o primitiva pluriipotencial). El progenitor eritroide más primitivo que se ha cultivado es el denominado unidad formadora de colonias tempranas eritroides (UFC_T). Tras ella se produce otra más madura, la unidad formadora de colonias eritroides (UFC_E). Ambas son sensibles a la eritropoyetina y a otros factores de crecimiento. Se diferencian en proeritroblastos, normoblastos, reticulocitos tras eliminar el núcleo y eritrocitos. Este proceso ocurre en el adulto en la médula ósea. En el feto se produce en el hígado, el bazo y la médula ósea a partir del cuarto mes.

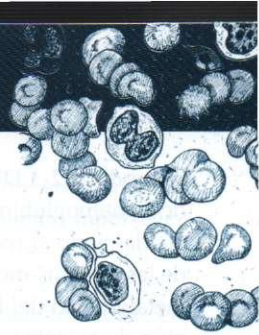
Incorporación de la hemoglobina

Para cumplir su función transportadora de oxígeno, los eritrocitos necesitan incorporar hemoglobina a su citoplasma. Para ello van acumulando cadenas de globina progresivamente desde el estado de proeritroblasto.

Además necesitan incorporar el grupo hemo, donde está incorporado el hierro (cada hemoglobina tiene cuatro grupos hemo y cuatro cadenas de globina). En los hematíes normales del adulto la hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$) constituye el 97%, casi un 3% de hemoglobina A₂ ($\alpha_2\beta_2$) y menos de un 1% de hemoglobina fetal o F ($\alpha_2\gamma_2$).

Metabolismo del eritrocito

El eritrocito utiliza el ATP para hacer funcionar la Na⁺/K⁺ ATPasa y para el mantenimiento/repelación de su membrana por la vía de Embden-Meyerhof, no por el ciclo de Krebs, ya que carece de mitocondrias. En este ciclo, se genera NADPH, que evita la oxidación del hierro ferroso (Fe²⁺) de la hemoglobina a hierro férrico de la hemoglobina o metahemoglobina (impide el transporte adecuado de oxígeno). Además,



01.

INTRODUCCIÓN: FISIOLOGÍA DEL ERITROCITO

ANEMIA: CONCEPTO Y EVALUACIÓN

Orientación

MIR

Lo más importante de este tema son los aspectos esenciales y el estudio de la extensión de la sangre periférica, que se debe dominar.

Aspectos esenciales

- 1 La causa más frecuente de anemia microcítica es la ferropenia.
- 2 La causa más frecuente de anemia normocítica es la anemia de la enfermedad crónica.
- 3 Anemia macrocítica no es sinónimo de anemia megaloblástica.
- 4 La causa más frecuente de macrocitosis es el alcohol.
- 5 La causa más frecuente de anemia megaloblástica es el déficit de ácido fólico.

1.1. Fisiología del eritrocito

Eritropoyesis

Los eritrocitos, al igual que el resto de las células de la sangre, proceden de una célula indiferenciada (célula madre o primitiva pluripotencial). El progenitor eritroide más primitivo que se ha cultivado es el denominado unidad formadora de colonias tempranas eritroides (UFCTe). Tras ella se produce otra más madura, la unidad formadora de colonias eritroides (UFCE). Ambas son sensibles a la eritropoyetina y a otros factores de crecimiento. Luego se diferencian en proeritroblastos, normoblastos, reticulocitos (tras eliminar el núcleo) y eritrocitos. Este proceso ocurre en el adulto en la médula ósea. En el feto se produce en el hígado, el bazo y la médula ósea a partir del cuarto mes.

Incorporación de la hemoglobina

Para cumplir su función transportadora de oxígeno, los eritrocitos necesitan incorporar hemoglobina a su citoplasma. Para ello van acumulando cadenas de globina progresivamente desde el estado de proeritroblasto.

Además necesitan sintetizar el grupo hemo, donde está incorporado el hierro (cada hemoglobina tiene cuatro grupos hemo y cuatro cadenas de globina). En los hematíes normales del adulto la hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$) constituye el 97%, casi un 3% de hemoglobina A₂ ($\alpha_2\delta_2$) y menos de un 1% de hemoglobina fetal o F ($\alpha_2\gamma_2$).

Metabolismo del eritrocito

El hematíe obtiene el ATP para hacer funcionar la Na⁺/K⁺ ATPasa y mantenimiento/reparación de su membrana mediante la glucólisis o vía de Embden-Meyerhof, no por el ciclo de Krebs, ya que carece de mitocondrias. Además, por este ciclo, se genera NADPH, que evita la oxidación del hierro ferroso (Fe²⁺) de la hemoglobina (el hierro férrico de la hemoglobina o metahemoglobina impide el transporte adecuado de oxígeno). Además,

? Preguntas

- MIR 09-10, 4
- MIR 03-04, 64
- MIR 02-03, 71
- MIR 00-01, 107
- MIR 98-99, 214

se produce 2-3 DPG, que es una sustancia que disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, con lo que el hematíe cede adecuadamente el oxígeno a los tejidos. Mediante el ciclo denominado de las hexosas-monofosfato se consigue un mínimo de energía para el metabolismo del hematíe, pero su utilidad fundamental es la generación de NADPH, cuya finalidad es reducir el glutatión, que a su vez evita la oxidación de los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina (la oxidación de los grupos sulfhidrilos produce también metahemoglobina, que precipita en el interior del hematíe ocasionando los denominados cuerpos de Heinz, que ocasiona hemólisis intravascular y extravascular por lesión de la membrana del hematíe).

La glucosa es prácticamente el único combustible usado por el hematíe. Esta se utiliza para:

- **Vía glucolítica** o de **Embden-Meyerhof**. Se metaboliza la glucosa hasta lactato, produciéndose dos moles de ATP por cada mol de glucosa. Se metabolizan en esta vía alrededor de un 80-90% de glucosa.
- **Vía de la hexosa-monofosfato**. Por la que se mantiene el glutatión reducido para proteger los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina y la membrana celular de la oxidación. El 10% de la glucosa se metaboliza en esta vía.

Eritrocateresis

Los hematíes tienen una vida media aproximada de unos 120 días. Es posible que su muerte fisiológica se deba a una alteración de la membrana, en concreto su flexibilidad, que les impide atravesar los estrechos canales de la microcirculación del bazo. El bazo, además de eliminar los eritrocitos defectuosos, tiene otras funciones, entre las que cabe destacar el secuestro de parte de los hematíes normales y de las plaquetas, la posibilidad de una hematopoyesis extramedular, la eliminación de microorganismos y la regulación de la circulación portal.

Catabolismo de la hemoglobina

Tras la eliminación del hematíe, la hemoglobina que estos contienen es fagocitada rápidamente por los macrófagos (principalmente del hígado, bazo y médula ósea) que la catabolizan. Los aminoácidos son liberados por digestión proteolítica, el grupo hemo es catabolizado por un sistema oxidante microsómico y el anillo de porfirina se convierte en pigmentos biliares que son excretados casi en su totalidad por el hígado. El hierro es incorporado a la ferritina (proteína de depósito que se encuentra principalmente en el hígado y en la médula ósea), y desde allí puede ser transportado a la médula por la transferrina, según las necesidades del organismo (MIR 98-99, 214).

1.2. Concepto de anemia

Se define la anemia por la disminución de la masa eritrocitaria. En la práctica clínica, se habla de anemia cuando se produce una disminución del volumen de hematíes medido en el hemograma mediante el número de hematíes, el hematocrito, y mejor aún, la concentración de hemoglobina.

En el paciente anémico se produce un aumento del 2-3 DPG eritrocitario. Esta situación, al igual que la acidosis sanguínea o el aumento de temperatura, disminuye la afinidad de la hemoglobina por el O₂ (desplazamiento de la curva de saturación a la derecha).

Volumen corpuscular medio del hematíe (VCM)

Según el tamaño del hematíe, las anemias se dividen en microcíticas (< 80 fL), normocíticas (=80-100 fL) o macrocíticas (> 100 fL) (Tabla 1):

- **Anemias microcíticas**. Se suelen acompañar de hipocromía, ya que el tamaño del hematíe se encuentra reducido en aquellos casos en los que disminuye la cantidad de hemoglobina (cromía). Ya que la hemoglobina está constituida por una mezcla de hierro, cadenas de globina y pigmento hemo, las enfermedades en las que se produce alteración de alguno de estos componentes, en general, presentan un tamaño pequeño.

La causa más frecuente de microcitosis es la ferropenia, pero la anemia de enfermedad crónica, a pesar de que habitualmente es normocítica, puede ser microcítica, al igual que las talasemias (MIR 09-10, 4), las anemias sideroblásticas hereditarias y la intoxicación por plomo.

- **Anemias normocíticas**. La causa más frecuente es la denominada anemia de enfermedad crónica o por mala utilización del hierro (esta anemia ocasionalmente puede ser microcítica).
- **Anemias macrocíticas**. La mayoría de las anemias macrocíticas son megaloblásticas. No se debe confundir el concepto de macrocitosis, tamaño grande del hematíe, con el de megaloblastosis, tamaño grande de precursores hematológicos en la médula ósea.

Por supuesto, todas las anemias megaloblásticas son macrocíticas, pero no todas las anemias macrocíticas son de causa megaloblástica.

MICROCÍTICAS VCM < 80 fL	Disminución superficie de membrana	Esfereocitosis hereditaria (CHCM normal)
		Anemia ferropénica
	Disminución contenido del hematíe	Anemia de trastorno crónica (ocasional)
Alteración del grupo hemo (sideroblásticas)		
NORMOCÍTICAS VCM = 80-100 fL	Anemia de trastorno crónico	
	Anemia hemolítica sin reticulocitos	
MACROCÍTICAS VCM > 100 fL	Disminución contenido del hematíe	Sangrado activo
		Anemia hemolítica con reticulocitos
	Disminución de B₁₂ y ácido fólico	Anemia megaloblástica
		Otras

Tabla 1. Anemias en función del VCM del hematíe

Las anemias secundarias a tratamiento quimioterápico, la aplasia de médula ósea, el hipotiroidismo (MIR 03-04, 64), la hepatopatía crónica, los síndromes mielodisplásicos y las anemias sideroblásticas adquiridas pueden tener un tamaño grande del hematíe.

También la hemólisis o el sangrado agudo debido a la respuesta reticulocitaria pueden simular un falso aumento del VCM, puesto que los reticulocitos son células de mayor tamaño que el hematíe y la máquina que los contabiliza no lo discrimina.

Reticulocitos (Tabla 2)

ELEVADOS	Anemias regenerativas	Hemólisis
		Sangrado agudo
NO ELEVADOS (DISMINUIDOS O NORMALES)	Anemias hiporregenerativas	Aplasia medular
		Déficit de Fe
		Déficit de B ₁₂ o ácido fólico

Tabla 2. Anemias en función de los reticulocitos R.N. (1-2% o 40-90 x 10³/mm³)

Los reticulocitos son hematíes jóvenes. Su presencia en la sangre periférica traduce la función de la médula ósea. El porcentaje de reticulocitos en referencia al total de hematíes en sangre periférica es del 1% al 2%. Una medida más exacta de la producción de células rojas por la médula ósea se obtiene mediante el índice reticulocitario corregido (IC = % reticulocitos x (Hematocrito paciente/Hematocrito normal)/2, cuyo valor es igual a 1.

- Las anemias que presentan elevación en el número de reticulocitos reciben el nombre de **anemias regenerativas**, y el prototipo de dichas anemias es la hemólisis o el sangrado agudo (MIR 00-01, 107).

- Las anemias que no elevan el número de reticulocitos en la sangre o lo presentan descendido reciben el nombre de **anemias hiporregenerativas**, y el prototipo es la aplasia medular.

En general, un número no elevado de reticulocitos suele traducirse en una enfermedad de la propia médula ósea o bien un trastorno carencial, que impide que la médula ósea sea capaz de formar células sanguíneas.

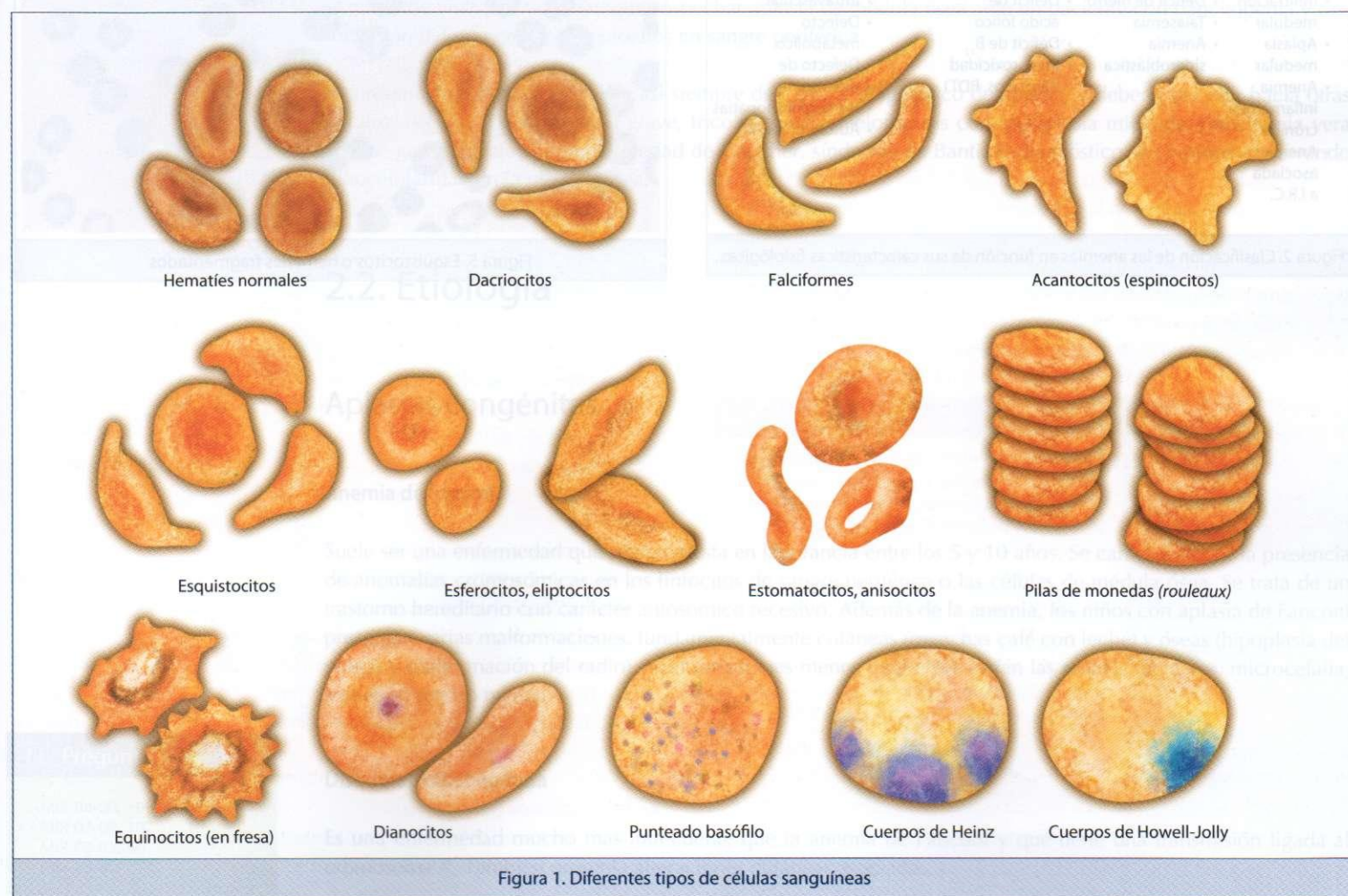
En este sentido, una excepción sería la invasión de la médula ósea por metástasis (anemia mieloptísica), en cuyo caso los reticulocitos pueden estar incrementados a pesar de presentar la médula ósea una enfermedad.

Estudio de la extensión de la sangre periférica

Se trata del estudio de la morfología de las células sanguíneas, no solamente de la serie roja, sino del resto de las otras series.

Ejemplo de hallazgos en la extensión de sangre periférica y su correlación con algunas enfermedades (Figuras 1 y 2):

- Rouleaux-disproteínemias como, por ejemplo, el mieloma múltiple.
- Hematíes en espuela-insuficiencia renal.
- Dacriocitos o hematíes en lágrima-mieloptosis (Figura 3).
- Poiquilocitos (son variaciones en la forma del hematíe)-mielodisplasia.



- Dianocitos-ictericia obstructiva y hemoglobinopatías (Figura 4).
- Punteado basófilo prominente-intoxicación por plomo o anemias sideroblásticas, talasemias.
- Policromatófilos-hemólisis.
- Esferocitos-esferocitosis hereditaria o inmuno-hemólisis.
- Cuerpos de Heinz (se producen por desnaturalización de la hemoglobina)-hemólisis por oxidantes en deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o hemoglobinopatías y esplenectomizados.
- Esquistocitos o hematíes fragmentados-hemólisis traumática (Figura 5).
- Cuerpos de Howell-Jolly-hipoesplenismo (MIR 02-03, 71).

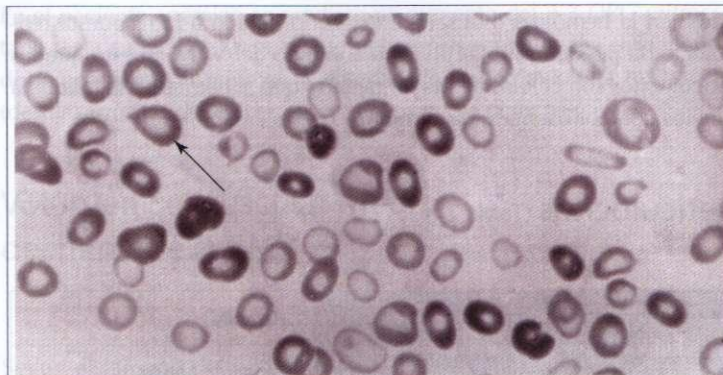


Figura 3. Dacriocitos o hematíes en lágrima en cuadro de mieloptosis

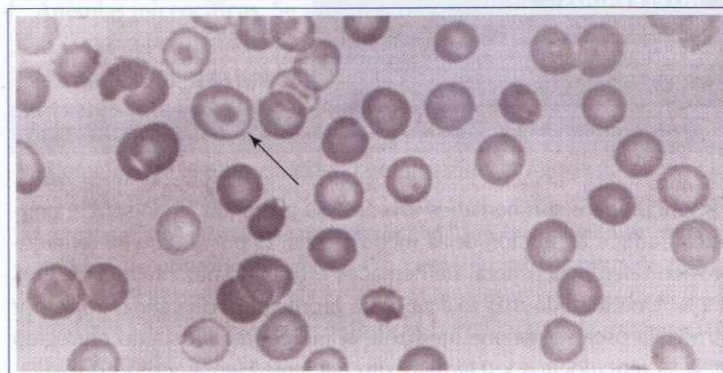


Figura 4. Dianocitos

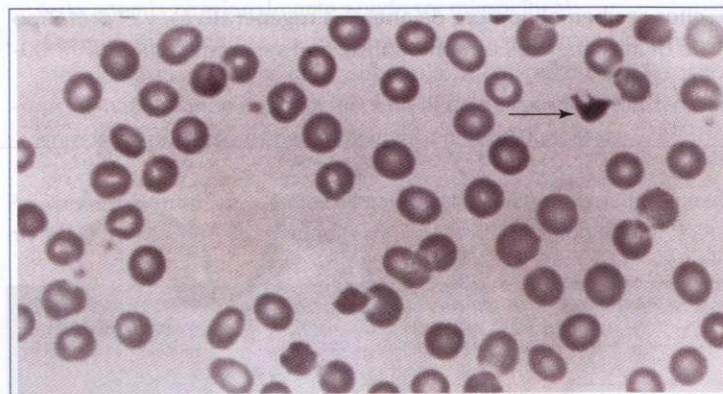


Figura 5. Esquistocitos o hematíes fragmentados

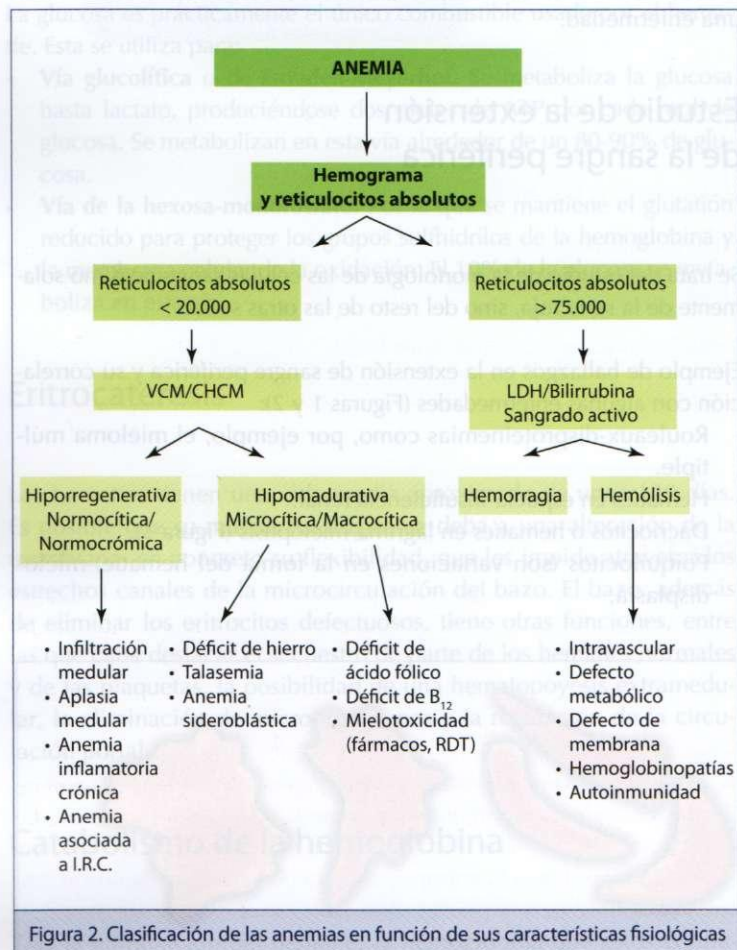
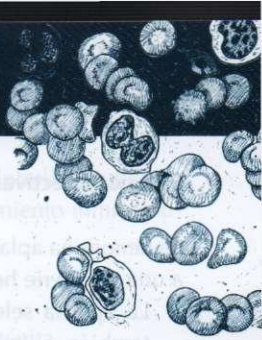


Figura 2. Clasificación de las anemias en función de sus características fisiológicas



01. Introducción: fisiología del eritrocito. Anemia: concepto y evaluación



02.

APLASIA DE MÉDULA ÓSEA

Orientación
MIR

Tema sencillo y poco preguntado. Hay que prestar especial atención a las preguntas de años anteriores y aprender a reconocer la aplasia en forma de caso clínico.

Aspectos esenciales

- 1 La causa más frecuente de aplasia medular es idiopática.
- 2 La clínica es la derivada de las citopenias: síndrome anémico, infecciones y hemorragias.
- 3 En la aplasia medular, no hay esplenomegalia.
- 4 El diagnóstico se obtiene mediante el estudio de la médula ósea, que será hipocelular.

2.1. Concepto

La aplasia es una enfermedad de la médula ósea que se caracteriza por la presencia de una disminución del tejido hematopoyético, en ausencia de tumor, fibrosis u otros procesos como granulomas en la médula ósea, y que se acompaña de disminución de células sanguíneas en la sangre periférica (una, dos o las tres series). Desde el punto de vista práctico, hay que sospechar aplasia de médula ósea ante un paciente con pancitopenia y disminución del número de reticulocitos en sangre periférica.

La presencia de esplenomegalia casi siempre descarta el diagnóstico de aplasia, y debería orientar hacia otras patologías como la hepatopatía grave, tricoleucemia, mielofibrosis con metaplasia mieloide, policitemia vera en fase gastada, kala-azar, enfermedad de Gaucher, síndrome de Banti. El diagnóstico se confirma observando hipocelularidad en la médula ósea.

2.2. Etiología

Aplasias congénitas

Anemia de Fanconi

Suele ser una enfermedad que se manifiesta en la infancia entre los 5 y 10 años. Se caracteriza por la presencia de anomalías cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica o las células de médula ósea. Se trata de un trastorno hereditario con carácter autosómico recesivo. Además de la anemia, los niños con aplasia de Fanconi presentan varias malformaciones, fundamentalmente cutáneas (manchas café con leche) y óseas (hipoplasia del pulgar y malformación del radio). Malformaciones menos frecuentes serían las renales, oculares, microcefalia, sordera o retraso mental.

Disqueratosis congénita

Es una enfermedad mucho más infrecuente que la anemia de Fanconi y que tiene una transmisión ligada al cromosoma X. También presenta alteraciones cutáneas asociadas.

Preguntas

- MIR 08-09, 109
- MIR 07-08, 107
- MIR 02-03, 66
- MIR 99-00F, 127

Aplasia selectivas congénitas

Se denomina aplasia selectiva a la lesión de la médula ósea que afecta a una sola serie hematopoyética.

- La aplasia selectiva o aplasia pura de células rojas, denominada también eritroblastopenia, es el síndrome de Diamond-Blackfan. Las eritroblastopenias se caracterizan por la casi ausencia de reticulocitos en la sangre periférica.
- Las agranulocitosis congénitas o aplasias puras de serie blanca:
 - Síndrome de Schwachman, que se acompaña de insuficiencia exocrina del páncreas.
 - Síndrome de Kostmann.
- La aplasia pura de los megacariocitos recibe el nombre de trombocitopenia amegacariocítica.

Aplasia adquiridas

Son las más frecuentes, dentro de ellas se puede distinguir:

- **Primarias:** la mayoría (hasta el 50% de los casos) son de causa desconocida o idiopáticas.
- **Secundarias** (véase la Tabla 3).
 - Fármacos: cloranfenicol, sulfamidas, sales de oro, tiacidas, anti-diabéticos orales, hidantoínas, pirazonas, quinidina, antitiroideos, quimioterápicos como los agentes alquilantes: ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, busulfán, etc.
 - Tóxicos: benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, DDT, insecticidas, pegamentos.
 - Radiaciones ionizantes.
 - Virus: aplasias durante la infección vírica o después se han objetivado en las infecciones por VHC, VHB, CMV, VEB, herpes virus (VHH-6), togavirus, rubéola, VIH y parvovirus B-19 (que ocasiona crisis aplásicas en pacientes con procesos hemolíticos crónicos).
 - Enfermedades autoinmunitarias.
 - Gestación.
 - Timoma: el 30% de los casos de eritroblastopenia selectiva adquirida se asocian a la presencia de un timoma (pero sólo el 5% de los timomas presentan eritroblastopenia asociada). La mayoría de los casos son mujeres de edad media, en la variante del tumor denominado fusocelular. No siempre se produce la curación de la eritroblastopenia tras la extirpación del timoma.
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna.

AGENTE ETIOLÓGICO	
Fármacos	Cloranfenicol, sulfamidas, sales de oro, tiacidas, antidiabéticos orales, hidantoínas, pirazonas, quinidina, antitiroideos, quimioterápicos como los agentes alquilantes: ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, busulfán...
Tóxicos	Benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, DDT, insecticidas, pegamentos
Radiaciones ionizantes	
Virus	VHC, VHB, CMV, VEB, herpes virus (VHH-6), togavirus, rubéola, VIH y parvovirus B-19
Enfermedades autoinmunitarias	
Gestación	

Tabla 3. Etiologías más frecuentes de las aplasias adquiridas secundarias

! RECUERDA

El timoma también se ha relacionado con la miastenia gravis.

2.3. Patogenia de la aplasia

Existen tres hipótesis para explicar la lesión medular en la aplasia:

- Defecto intrínseco de las células germinales de la médula ósea.
- Defecto del denominado microambiente de la médula ósea (tejido vascular y conjuntivo de soporte).
- Anomalías en la regulación inmunológica (humoral y/o celular) de la hematopoyesis.

La mayoría de los casos adquiridos son secundarios a un proceso inmunario por expansión oligoclonal de células T citotóxicas que secretan IF- γ y FNT- α y causan muerte de células hematopoyéticas por apoptosis.

2.4. Clínica (MIR 07-08, 107; MIR 02-03, 66)

Los pacientes con aplasia presentan manifestaciones clínicas derivadas de la disminución de las células sanguíneas de las tres series hematopoyéticas. Así pues, clínicamente presentan síndrome anémico, infecciones de repetición como consecuencia de la neutropenia y fenómenos hemorrágicos por la trombopenia.

Si bien desde el punto de vista práctico conviene pensar en aplasia cuando un paciente presenta pancitopenia, la pancitopenia puede ocurrir en enfermedades distintas de la aplasia, tales como la anemia megaloblástica, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndromes mielodisplásicos o incluso leucemias agudas. Por eso, en el diagnóstico diferencial de todas las pancitopenias es fundamental el estudio de médula ósea (MIR 99-00F, 127).

2.5. Criterios de gravedad de la aplasia

Anemia aplásica moderada:

- Hipocelularidad de la médula ósea inferior al 30%.
- Ausencia de pancitopenia grave.
- Disminución de al menos dos de las tres series por debajo de lo normal.

Anemia aplásica grave:

- Hipocelularidad de médula ósea inferior al 25% de la celularidad total hematopoyética normal.
- Además existen dos de los siguientes parámetros:
- Disminución de neutrófilos por debajo de 500/mm³.
 - Trombopenia inferior a 20.000/mm³.
 - Disminución de reticulocitos por debajo del 1% (corregidos por el hematocrito).

Anemia aplásica muy grave:

- Si se cumplen los criterios para anemia aplásica grave, y
- Disminución de neutrófilos por debajo de 200/mm³.

2.6. Tratamiento (MIR 08-09, 109)

El tratamiento de elección de la aplasia grave es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante familiar, que consigue curaciones en el 80% de los casos. El problema suele ser que una proporción importante de pacientes con aplasia presentan edades avanzadas, en las que ya no se realiza trasplante de médula (en general, por encima de los 50 años). En los pacientes en los que se plantea la posibilidad de trasplante de médula ósea es importante minimizar el número de transfusiones para evitar la sensibilización del paciente y la generación de anticuerpos irregulares frente a antígenos eritrocitarios y anticuerpos anti-HLA plaquetarios.

La alternativa al trasplante es la administración de globulina antilinfocitaria o antitimocítica, con ciclosporina como tratamiento inmunosupresor.

Otros tratamientos son:

- Esteroides en dosis altas en eritroblastopenia congénita.
- Citostáticos como la ciclofosfamida.
- Andrógenos en el caso de aplasias leves (como efectos secundarios, ictericia colestásica y hepatocarcinoma).
- Como tratamiento sustitutivo en todos los casos, transfusiones.
- El tratamiento del parvovirus B-19 suele ser gammaglobulina intravenosa.
- Factores de crecimiento hematopoyético.

Casos clínicos representativos

Paciente de 28 años, sin antecedentes de haber recibido quimioterapia ni radioterapia previamente, con leucopenia de 1.300/ml, trombopenia de 25.000/ml y anemia de 7 g/dl de Hb, sin blastos en sangre periférica y con aspirado de médula ósea muy hipocelular. Señale qué prueba de confirmación está indicada y cuál es el diagnóstico más probable:

1) Prueba: biopsia de médula ósea - diagnóstico: aplasia medular.

- 2) Prueba: estudio citoquímico - diagnóstico: leucemia aguda.
- 3) Prueba: test de Ham - diagnóstico: aplasia medular.
- 4) Prueba: estudio citogénico - diagnóstico: linfoma con invasión de médula ósea.
- 5) Prueba: estudio HLA - diagnóstico: leucemia oligoblástica.

MIR 99-00F, 127; RC: 1

4.1. Metabolismo del hierro (MIR 06-07, 249) (Figura 6)

RECUERDA

La combinación de eritropoyetina y hierro elemental es el estándar de oro en el varón y 35 a 40 mg/kg en la mujer. El hierro elemental para el tratamiento de la anemia de ferropatosis y otros trastornos:

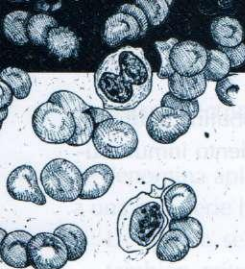
La pérdida diaria de hierro es de alrededor de 1 mg, como consecuencia de la descomposición de las células del epitelio gastrointestinal, genitourinario y piel. En situaciones como la menstruación, el embarazo y la lactancia, la pérdida de hierro se incrementa.

La ingesta diaria de hierro en el organismo es de 10 a 15 mg, de los que se absorben aproximadamente 1 mg en forma iónica. El hierro elemental puede absorberse en forma iónica (MIR 06-07, 249) o en forma de complejos como los fitatos y los aminoácidos. La absorción de hierro por los fitatos y aminoácidos es dependiente de la actividad de la vitamina C y disminuye por los fitatos y aminoácidos.

Una vez que es absorbido, el hierro es transportado en la sangre a través de la transferrina (MIR 06-07, 249) en forma férrica (la absorción se realiza en forma ferrosa o reducida).

La capacidad ligadora del hierro de la transferrina es de aproximadamente el 33%. Esto quiere decir que una de cada tres moléculas de transferrina transporta hierro en un momento determinado. Una mínima cantidad se transporta en plasma por la acción de la apoferrina, que presenta una buena correlación con los depósitos de hierro del organismo.

A través de la sangre, el hierro llega a los precursors eritroides, pasando posteriormente a los eritrocitos. Allí se une a la protoporfirina y forma el pigmento hierro. El hierro que no se utiliza para la síntesis de hemoglobina se almacena en los macrófagos en forma de ferritina y hemosiderina.



03.

ANEMIA MIELOPTÍSICA

Orientación **MIR**

Basta recordar el concepto, las causas más frecuentes y las manifestaciones que produce en el hemograma.

Aspectos esenciales

- 1 La causa más frecuente de mieloptisis son las metástasis de carcinomas en médula ósea.
- 2 La mielofibrosis produce un síndrome mieloptísico, pero además se acompaña de una importante esplenomegalia.
- 3 La célula típica de la mieloptisis es el dacriocito o hematíe en lágrima.

3.1. Concepto y diagnóstico

Se denomina mieloptisis a la ocupación de la médula ósea por cualquier proceso patológico que distorsiona la arquitectura normal de dicha médula. Este trastorno produce la salida hacia la sangre periférica de células inmaduras (normoblastos y reticulocitos entre las células rojas, cayados, mielocitos y metamielocitos entre las células blancas y plaquetas gigantes). La presencia de estas células inmaduras en la sangre periférica se conoce con el nombre de reacción leucoeritoblástica. La mieloptisis no es la única causa de reacción leucoeritoblástica, ya que puede verse también en procesos como la hemorragia aguda, hipoxemia brusca y hemólisis crónica grave. Lo que sí es característico de la mieloptisis es la asociación de reacción leucoeritoblástica y dacriocitos o células en lágrima. También pueden verse poiquilocitos y células rojas con ocasional punteado basófilo.

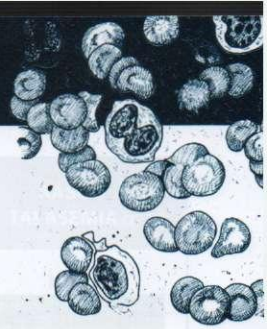
! RECUERDA
La combinación de reacción leucoeritoblástica y presencia de dacriocitos en sangre periférica sugiere mieloptisis.

3.2. Etiología

La causa habitual de la mieloptisis suele ser las micrometástasis de carcinoma en la médula ósea. Otras causas pueden ser la infiltración neoplásica de la propia médula por procesos malignos hematológicos como los linfomas o las leucemias, mielofibrosis primaria o secundaria, procesos inflamatorios como las vasculitis o las granulomatosis y anomalías metabólicas como enfermedades de almacenamiento y osteopetrosis.

? Preguntas

- No hay preguntas MIR representativas.



04.

ANEMIA FERROPÉNICA

Orientación
MIR

De este tema hay que centrarse especialmente en el metabolismo del hierro y en los aspectos diagnósticos de la ferropenia.

Aspectos esenciales

- 1 La causa más frecuente de ferropenia en el varón es el sangrado digestivo; en la mujer, las pérdidas menstruales.
- 2 La primera manifestación analítica es el descenso de la ferritina.
- 3 El mejor parámetro bioquímico para detectar ferropenia es el descenso de la ferritina.
- 4 La prueba más fiable para diagnosticar ferropenia es el estudio directo de la médula ósea.
- 5 El hemograma característico incluye microcitosis e hipocromía.
- 6 Otras alteraciones: ↓ ferritina, ↑ concentración de la transferrina, ↓ sideremia, ↓ saturación de la transferrina.

Se entiende por anemia ferropénica aquella en la que existen pruebas evidentes de déficit de hierro. La ferropenia es la causa más frecuente de anemia, sin embargo, no todos los pacientes con ferropenia llegan a desarrollar anemia, considerándose que hasta el 20% de las mujeres y el 50% de las embarazadas la pueden presentar.

4.1. Metabolismo del hierro (MIR 06-07, 249) (Figura 6)

El contenido total del hierro del organismo es de unos 50 a 55 mg/kg de peso en el varón y 35 a 40 mg/kg en la mujer. El hierro forma parte de la molécula de hemoglobina, mioglobina y otros compuestos.

La pérdida diaria de hierro es de alrededor de 1 mg, como consecuencia de la descamación de las células del epitelio gastrointestinal, genitourinario y piel. En situaciones como la menstruación, el embarazo y la lactancia, la pérdida de hierro se incrementa.

La ingesta diaria de hierro en el alimento es de 10 a 30 mg, de los que se absorben aproximadamente 1 mg en duodeno, yeyuno proximal y yeyuno medio. La absorción de hierro se incrementa en forma hémica (MIR 00-01, 110) y por la acción del ácido gástrico (MIR 01-02, 117), ácido ascórbico y citrato, y disminuye por los fitatos y cereales de la dieta (MIR 03-04, 159).

Una vez que es absorbido, el hierro es transportado en la sangre a través de la transferrina (MIR 06-07, 248) en forma férrica (la absorción se realiza en forma ferrosa o reducida).

La capacidad ligadora del hierro de la transferrina es de aproximadamente el 33%. Esto quiere decir que una de cada tres moléculas de transferrina transporta hierro en un momento determinado. Una mínima cantidad se transporta en plasma por la acción de la ferritina, que presenta muy buena correlación con los almacenes de hierro del organismo.

A través de la sangre, el hierro llega a los precursores eritroides, pasando posteriormente a las mitocondrias para unirse a la protoporfirina y formar el pigmento hemo. El hierro que no se utiliza para la hematopoyesis queda en forma de depósito en los macrófagos en forma de ferritina y hemosiderina.

? Preguntas

- MIR 08-09, 114
- MIR 06-07, 107, 111, 248, 249
- MIR 03-04, 159
- MIR 01-02, 117
- MIR 00-01, 110
- MIR 99-00, 18
- MIR 99-00F, 125
- MIR 97-98, 90, 97, 98

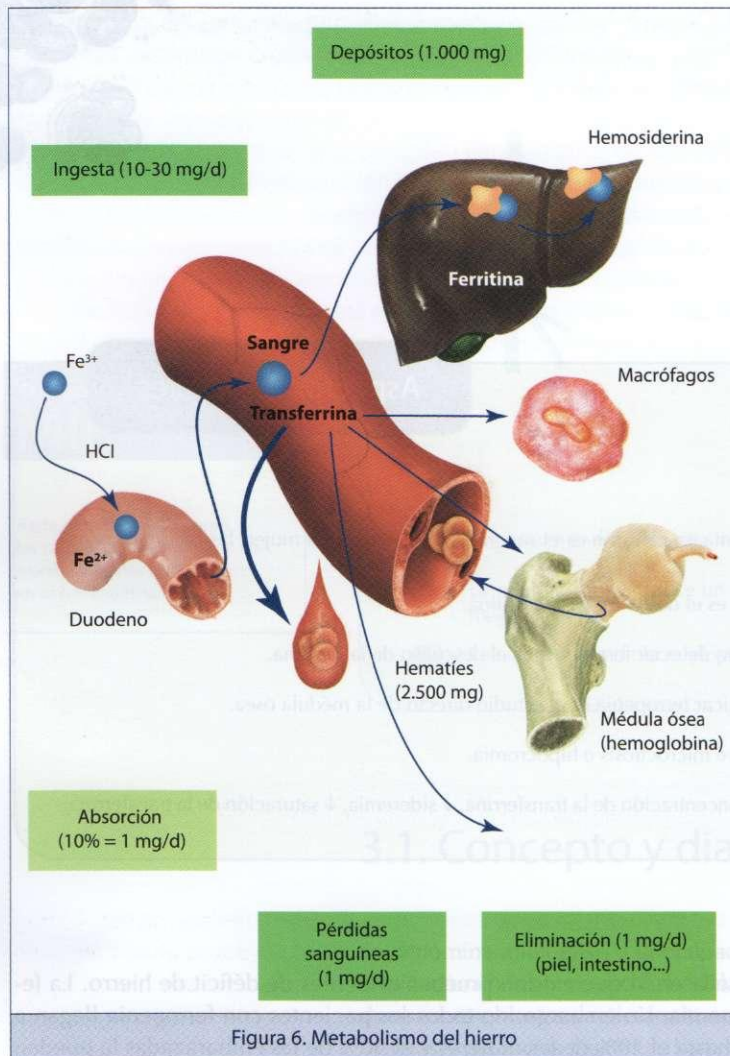


Figura 6. Metabolismo del hierro

4.4. Diagnóstico (Figura 7 y Tabla 4)

La anemia ferropénica es una anemia característicamente microcítica (disminución de VCM) e hipocroma (disminución de HCM, CHCM). Entre las alteraciones de laboratorio se objetivan: disminución de sideremia, incremento de la concentración de transferrina del suero (también denominada capacidad ligadora de hierro) y disminución de la saturación de transferrina, además de una disminución de la ferritina sérica y de la $Hb A_2$.

El descenso de la ferritina sérica es la primera alteración analítica que aparece y el mejor parámetro a la hora de detectar ferropenia, después de la biopsia de médula ósea, que en raras ocasiones es necesaria para el diagnóstico (MIR 06-07, 107; MIR 06-07, 111; MIR 97-98, 90; MIR 97-98, 97).

Puede haber descenso del número de leucocitos e incremento de plaquetas (la ferropenia es una causa habitual de trombocitosis).

Otros parámetros que también se alteran en la ferropenia son: protoporfirina libre del hematíe, que se encuentra incrementada como consecuencia de un exceso relativo de protoporfirina al descender el hierro y, el IDH, que se encuentra incrementado (índice de distribución de hematíes, que es una medida de la anisocitosis o variación del tamaño de los hematíes). El IDH se encuentra incrementado en la ferropenia, a diferencia de la talasemia, donde su valor es normal. Aunque no es habitual la necesidad de realizar estudio de médula ósea en la ferropenia, en caso de realizarse, se encontraría una disminución o ausencia de los depósitos de hierro.

Además del diagnóstico de ferropenia, es necesaria la realización del diagnóstico etiológico, que, como ya se ha comentado, suele ser la pérdida crónica de sangre en aparato genital femenino o tubo digestivo (completar con panendoscopia oral y colonoscopia).

4.2. Etiopatogenia

- **Disminución de aporte de hierro:** dieta inadecuada.
- **Disminución de absorción:** aclorhidria (MIR 99-00F, 125), cirugía gástrica, enfermedad celíaca.
- **Incremento de pérdidas de hierro:** gastrointestinal con sangrado crónico (es la causa más frecuente en el varón). Menstruación y pérdidas ginecológicas (es la causa habitual en las mujeres).

4.3. Clínica

- **Síndrome anémico general:** astenia, irritabilidad, palpitaciones, mareos, cefalea, disnea.

RECUERDA

En las anemias megaloblásticas también se produce glossitis.

- Consecuencias derivadas de la **ferropenia:** estomatitis angular, glossitis, oncoxia (atrofia crónica de la mucosa nasal), coiloniquia o uñas en cuchara, disfagia (síndrome de Plummer-Vinson, también llamado de Patterson-Brown-Kelly, secundario a la presencia de membranas hipofaríngeas y esofágicas), neuralgias y parestesias, ocasionalmente hipertensión intracraneal benigna.

En las anemias megaloblásticas también se produce glossitis.

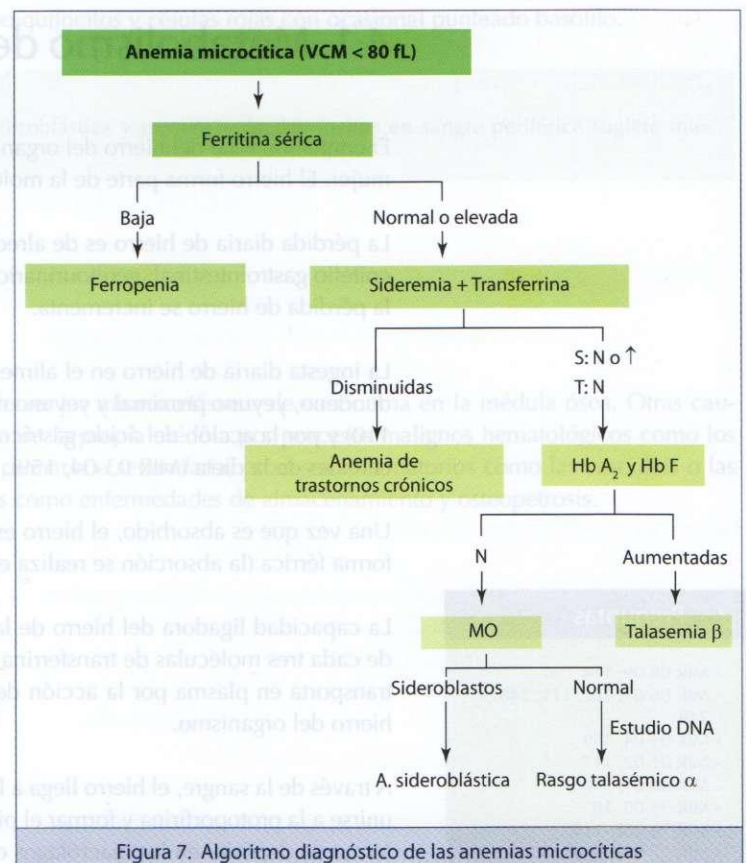


Figura 7. Algoritmo diagnóstico de las anemias microcíticas

	FERROPENIA	ANEMIA TRASTORNOS CRÓNICOS	ANEMIA SIDEROBLÁSTICA	RASGO TALASEMIA β	RASGO TALASEMIA α
Hemáties (4,15-4,9 x 10 ⁶ / mm ³)	↓	↓	↓	No ↓	No ↓
Hemoglobina (H 13-18 mg/dl) (H 12-16 mg/dl)	↓	↓	↓	No ↓	No ↓
Hierro sérico (50-150 μ g/dl)	↓	↓	↑	N	N
Ferritina (50-200 μ g/l)	↓	↑	↑	N	N
Hierro en médula ósea	↓	↑	↑	↑	↑
Transferrina (TIBC) (250-370 μ g/dl)	↑	↓	N	N	N
Saturación transferrina (30-50%)	↓	No ↓	↑	N	N
Protoporfirina libre eritrocitaria (30-50 μ g/dl)	↑	↑	N	N	N
Hemoglobina A ₂ (2%)	↓	N	↓	↑	N
IDH	↑	N	↑	N	N
CHCM (33±3%) HCM (32±2 pg)	↓ ↓	No ↓ No ↓	No ↓ No ↓	No ↓ ↓	No ↓ ↓
VCM (80-100 fl)	Microcitosis ↓	No ↓	No ↑ o ↓	Microcitosis ↓	Microcitosis ↓

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de las anemias

4.5. Tratamiento

Administración de hierro oral, 100-200 mg/día en forma de sal ferro-sa (para facilitar su absorción) (MIR 97-98, 98). Esta administración de hierro debe mantenerse hasta la normalización de los depósitos de hierro (ferritina sérica entre 20 y 200 μ g/ml), que ocurre de 3 a 6 meses después de corregir la anemia (MIR 08-09, 114). El tratamiento con algunos suplementos de hierro oral puede producir intolerancia gástrica. En caso de realizarse una colonoscopia para completar el diagnóstico etiológico, los suplementos de hierro oral deben suspenderse aproximadamente 10 días antes de la prueba.

El primer signo de respuesta al hierro suele ser un incremento del porcentaje de reticulocitos, aproximadamente a los 10 días de tratamiento. La normalización de la hemoglobina suele aparecer hacia los dos meses.

En casos excepcionales, es preciso la administración de hierro parenteral, en forma de complejo dextrano-hierro, administrado intramuscular o intravenoso. Son indicaciones del tratamiento parenteral: la intolerancia oral al hierro, la ausencia de absorción oral, la pérdida del hierro a velocidad superior a la reposición por vía oral o la enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca (MIR 99-00, 18).

ANEMIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA O POR MALA UTILIZACIÓN DEL HIERRO

Orientación

MIR

Es muy importante saber distinguir este tipo de anemia de la ferropénica. Hay que revisar el tema anterior para cualquier consulta.

Aspectos esenciales

- 1 Hiposideremia no es sinónimo de ferropenia. También aparece en la anemia de trastornos crónicos.
- 2 El parámetro bioquímico de más ayuda para distinguir estas dos anemias es la ferritina. Estará baja en la ferropénica y elevada en la de trastorno crónico.
- 3 El estudio de médula ósea mediante microscopía óptica y tinción de Perls es más exacto que la ferritina para evaluar los depósitos de hierro, sin embargo, se trata de una prueba diagnóstica cruenta por lo que su uso se restringe a casos de difícil diagnóstico.

Representa la segunda causa en orden de frecuencia de anemia, tras la ferropenia.

Generalmente es una anemia normocítica y normocrómica, pero en ocasiones puede ser microcítica e hipocroma, estableciéndose entonces la necesidad del diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica.

5.1. Patogenia

Uno de los mecanismos por los que se produce anemia en las enfermedades crónicas consiste en una disminución de la utilización del hierro de los macrófagos de depósito, que no pasa al plasma ni a los precursores de la serie roja, ocasionándose como consecuencia una disminución del hierro plasmático (hiposideremia) y una falta de utilización del hierro por los precursores eritroides.

Este efecto parece mediado fundamentalmente por la hepcidina, un reactante de síntesis hepática que también disminuye la absorción intestinal de hierro (MIR 06-07, 117).

Otros mecanismos complementarios a la anemia en dichas enfermedades sería una disminución de la vida media del hematíe y una inadecuada respuesta de la médula ósea, como consecuencia de una disminución de la eritropoyesis por la acción de sustancias producidas en situaciones de enfermedades crónicas, tales como el interferón y el factor de necrosis tumoral.

5.2. Diagnóstico (MIR 07-08, 110)

Al igual que en la ferropenia, en la anemia de enfermedad crónica existe hiposideremia.

A diferencia de la situación de ferropenia, existe una disminución de la concentración de transferrina y una saturación de transferrina que puede ser normal o disminuida.

Si se hiciera un estudio de médula ósea, se encontraría un incremento del hierro de depósito.

Esto también puede ponerse de manifiesto mediante la determinación de ferritina sérica, que se encuentra incrementada, a diferencia de la ferropenia (MIR 06-07, 110; MIR 02-03, 70).

Preguntas

- MIR 07-08, 110
- MIR 06-07, 110, 117
- MIR 05-06, 109
- MIR 02-03, 70
- MIR 99-00, 24
- MIR 99-00F, 132

¿Cómo estudiar a un paciente con anemia microcítica hipocrómica?

Hay que tener en cuenta que las dos causas más frecuentes de dicho tipo de anemia son, en primer lugar, la ferropenia y, en segundo lugar, la anemia de enfermedad crónica.

Entre los parámetros del propio hemograma, una elevación del IDH es sugestiva de ferropenia.

A continuación se deberían solicitar pruebas de laboratorio tales como sideremia, transferrina y ferritina. La disminución de hierro sérico no sirve, como se acaba de ver, para diferenciar ambos procesos. Una transferrina elevada y una ferritina disminuida sugieren ferropenia. Una transferrina no aumentada y una ferritina sérica incrementada sugieren anemia de enfermedad crónica (Tabla 5).

! RECUERDA

- ↓ Sideremia y saturación de transferrina (igual que ferropenia).
- ↓ Concentración de transferrina (a diferencia de ferropenia).
- ↑ Ferritina sérica (a diferencia de ferropenia).

En último caso, el estudio de la médula ósea serviría para diferenciar ambos procesos (hierro de depósito incrementado en la anemia de en-

fermedad crónica y disminuido en la ferropenia) (MIR 05-06, 109; MIR 99-00, 24; MIR 99-00F, 132).

	FERROPENIA	ENFERMEDAD CRÓNICA
VCM	↓	No ↓
Sideremia	↓	↓
C. transferrina	↑	No ↓
Saturación	↓	↓ (puede ser N)
Ferritina sérica	↓	↑

Tabla 5. Ferropenia y enfermedad de trastornos crónicos

5.3. Tratamiento

Debe ser el de la enfermedad asociada (procesos inflamatorios, infecciones crónicas, procesos tumorales).

A pesar de la hiposideremia, en esta enfermedad no debe administrarse hierro, ya que el problema no reside en la ausencia de hierro, sino en una mala utilización del mismo.

Casos clínicos representativos

Paciente de 35 años, diagnosticado de una artritis reumatoide de 8 años de evolución, ya tratada con AINE por vía oral. Presenta una anemia hipocrómica con niveles de ferritina sérica normales. Se quiere descartar una carencia de hierro. ¿Cuál sería la prueba diagnóstica definitiva?

1) Realizar un estudio ferrocínético.

- 2) Cuantificar la protoporfirina libre intraeritrocitaria.
- 3) Estudiar por microscopía óptica los depósitos de hierro de la médula ósea.
- 4) Medir niveles de G6P dehidrogenasa en hematíes.
- 5) Estudiar el frotis de sangre periférica.

MIR 99-00F, 132; RC: 3

Metabolismo

La vitamina B₁₂ es una vitamina hidrosoluble que participa en la síntesis de la metionina y de la timidilato, y en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga. Su deficiencia produce anemia megaloblástica y neuropatía subaguda combinada. La vitamina B₆ es una vitamina hidrosoluble que participa en el metabolismo de los aminoácidos y en la síntesis de la hemoglobina. Su deficiencia produce anemia microcítica hipocrómica y neuropatía periférica. La vitamina B₉ es una vitamina hidrosoluble que participa en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga y en la síntesis de la metionina y de la timidilato. Su deficiencia produce anemia megaloblástica y neuropatía subaguda combinada. La vitamina B₁₂ y la vitamina B₉ actúan de manera sinérgica en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga y en la síntesis de la metionina y de la timidilato. Su deficiencia produce anemia megaloblástica y neuropatía subaguda combinada.

En la sangre, la vitamina B₁₂ está unida a la transcobalmina. La transcobalmina es una proteína de origen hepático que transporta la vitamina B₁₂ a los tejidos. La deficiencia de transcobalmina produce anemia megaloblástica y neuropatía subaguda combinada.

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

Orientación
MIR

Se debe conocer especialmente sobre este tipo de anemias, sobre todo por déficit de B_{12} , que puede preguntarse en relación con otras asignaturas (por ejemplo, por sus manifestaciones neurológicas).

Aspectos esenciales

- 1 La causa más frecuente de macrocitosis, sin anemia asociada, es el alcoholismo.
- 2 El déficit de ácido fólico es más frecuente que el de vitamina B_{12} .
- 3 Una gastrectomía dificulta la absorción de B_{12} , por la falta de factor intrínseco, pero también la de hierro, por la ausencia de ácido clorhídrico.
- 4 Las anemias megaloblásticas son hiporregenerativas (descenso de los reticulocitos).
- 5 Hemograma: Aumento del VCM. Pueden coexistir otras citopenias.
- 6 Tanto el déficit de B_{12} como el de ácido fólico aumentan la homocisteína en plasma; en cambio, sólo el déficit de B_{12} aumenta el ácido metilmalónico.
- 7 Al tratar una anemia por déficit de B_{12} , es aconsejable añadir ácido fólico al tratamiento.
- 8 Ante una anemia con sospecha de megaloblástica pero con reticulocitos incrementados hay que descartar que se haya iniciado tratamiento.

6.1. Concepto y caracteres generales

Las anemias megaloblásticas, causadas por deficiencia de folato o vitamina B_{12} , tienen en común una alteración en la síntesis del ADN, ya que tanto el folato como la vitamina B_{12} participan en una reacción necesaria para la síntesis de dicho ADN, que consiste en la formación de timidilato a partir de uridilato. La transfusión de concentrados de hematíes no está indicada en este tipo de anemias.

Etiopatogenia

A causa de la disminución de velocidad de síntesis de ADN, se produce una multiplicación celular lenta persistiendo un desarrollo citoplasmático normal, y esta alteración provoca los cambios morfológicos característicos de las anemias megaloblásticas, consistentes en un gran tamaño de los precursores de las células sanguíneas en la médula ósea y en la sangre periférica (MIR 98-99F, 128). Los progenitores eritroides megaloblásticos tienden a destruirse en la médula ósea. De ahí que la celularidad medular esté aumentada pero la producción de eritrocitos se encuentre disminuida, este trastorno se denomina eritropoyesis ineficaz. Como el trastorno afecta también a otras series hematológicas, es frecuente la pancitopenia. Hay que tener en cuenta que, además de la anemia megaloblástica, otros trastornos, como los síndromes mielodisplásicos (MIR 09-10, 109), la aplasia o el hipotiroidismo, pueden ocasionar anemia macrocítica.

Hallazgos en sangre periférica y médula ósea

Sangre periférica (SP)

- En la extensión de SP: se visualizan hematíes de gran tamaño (macroovalocitos, con un aumento de VCM y también del HCM), neutrófilos hipersegmentados (MIR 98-99, 117) que se normosegmentan con el trata-

? Preguntas

- MIR 09-10, 109
- MIR 07-08, 108
- MIR 06-07, 108, 109
- MIR 05-06, 110
- MIR 04-05, 109
- MIR 01-02, 116
- MIR 00-01, 112
- MIR 00-01F, 109, 111
- MIR 99-00, 25
- MIR 99-00F, 131
- MIR 98-99, 117
- MIR 98-99F, 126, 128

miento (Figura 8). Los reticulocitos no se encuentran aumentados en el momento del diagnóstico (MIR 07-08, 108; MIR 06-07, 108; MIR 04-05, 109) pero sí tras instaurar tratamiento en la fase de recuperación.

- En la bioquímica sérica: se observa elevación de LDH sérica, al igual que en las hemólisis, como consecuencia de la destrucción de las células hematopoyéticas en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz).

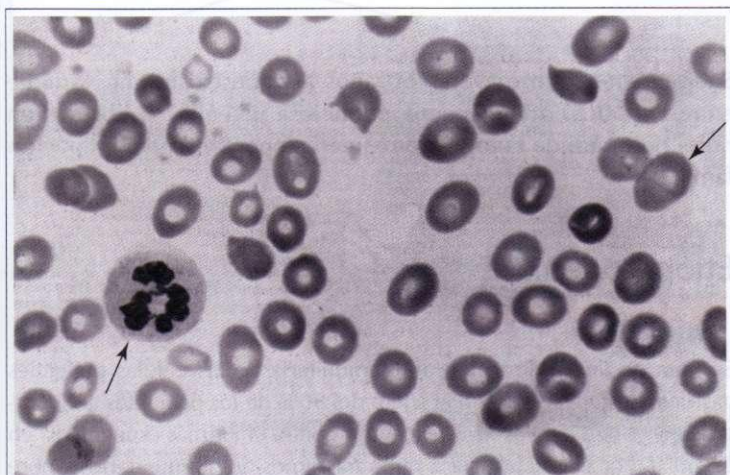


Figura 8. Anemia megaloblástica: macroovalocitos y neutrófilos hipersegmentados

Médula ósea

Además de un crecimiento en el tamaño de los precursores hematopoyéticos (maduración megaloblástica), se produce un aumento de la población mielopoyética y hematopoyética, a consecuencia del retardo en la división celular.

6.2. Anemia por deficiencia de vitamina B₁₂

Metabolismo

La vitamina B₁₂, también denominada cobalamina por presentar cobalto en su molécula, aparece en alimentos de origen animal.

Los almacenes de vitamina B₁₂ se sitúan fundamentalmente en el hígado, y su nivel es tan elevado que la deficiencia tarda años en producirse.

Mediante la acción del ácido clorhídrico y la pepsina, se produce una liberación de la cobalamina de las proteínas alimenticias. A continuación, la vitamina B₁₂ se une al factor intrínseco (elaborado por las células parietales gástricas), que transporta la vitamina B₁₂ a lo largo de todo el intestino delgado hasta el íleon terminal, donde, a partir de receptores específicos, se produce la absorción de la vitamina B₁₂ hacia el plasma.

En la sangre, la vitamina B₁₂ está unida a la transcobalamina. La transcobalamina II es la principal proteína de transporte de la vitamina absorbida *de novo*, pero presenta una corta vida media. Dicha transcoba-

lamina es sintetizada en el hígado. La transcobalamina I (sintetizada en los neutrófilos) transporta la mayor parte de la vitamina B₁₂ circulante como consecuencia de su mayor vida media.

Etiología

- **Disminución de la ingesta:** dietas vegetarianas estrictas.
- **Disminución de la absorción.**
 - Deficiencia de factor intrínseco: gastrectomía (MIR 98-99F, 126), anemia perniciosa (causa más frecuente de malabsorción de vitamina B₁₂ [MIR 06-07, 109] de la que se hablará posteriormente).
 - Alteración intestinal, sobre todo del íleon terminal: esprue tropical, enfermedad celíaca, enteritis regional, resección intestinal, neoplasias y procesos granulomatosos, enfermedad de Whipple: infección por *Tropheryma whippelii*.
 - Bacterias y parásitos que consumen cobalamina (síndrome del "asa ciega": sobrecrecimiento bacteriano, infestación por *Diphyllobothrium batum*: cestodo que se encuentra en el pescado).
 - Deficiencia de receptores ileales para factor intrínseco (síndrome de Imlerslund Gräsbeck).
 - Insuficiencia pancreática exocrina: déficit o inactivación de proteasas pancreáticas.
 - Fármacos (biguanidas, anti-H₂, colchicina, neomicina, ácido p-aminosalicílico, anticonceptivos, alcohol, colestiramina).
- **Alteración en la utilización:** inactivación de la vitamina B₁₂ de almacén mediante el óxido nitroso de la anestesia.

Clínica

Además de las citadas alteraciones hematológicas, que afectan no solamente a la serie roja, sino también al resto de las series hematopoyéticas, se objetivan los siguientes trastornos: alteraciones digestivas (glositis atrófica de Hunter y malabsorción por afectación de la mucosa intestinal), alteraciones neurológicas que son motivadas por alteración en la mielinización, ya que la vitamina B₁₂ participa en la formación de una sustancia imprescindible para la formación de mielina (la s-adenosilmetionina). Las alteraciones neurológicas más frecuentes son las polineuropatías.

La alteración más característica es la denominada degeneración combinada subaguda medular, en donde se producen alteraciones en los cordones laterales y posteriores de la médula espinal, manifestadas por alteración de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva.

En fases avanzadas, se puede ocasionar demencia (descartar siempre la deficiencia de cobalamina en personas con demencia, ya que, tratadas precozmente, pueden mejorar, al igual que en la demencia provocada por hipotiroidismo).

Cuando hay deficiencia de cobalamina, la médula ósea y el sistema nervioso compiten entre sí para aprovechar la escasa vitamina.

Por ello, característicamente, las alteraciones neurológicas no siempre se presentan con alteraciones hematológicas (MIR 01-02, 116; MIR 00-01F, 109), e incluso los trastornos neurológicos más graves se suelen ver en pacientes con anemias poco importantes (MIR 99-00, 25).

Diagnóstico (Tablas 6 y 7)

La forma más sencilla consiste en determinar la concentración sérica de vitamina B₁₂, (aunque no siempre está disminuida) (MIR 00-01, 112). Se puede observar también un incremento en la eliminación urinaria de ácido metilmalónico (que no se objetiva en la deficiencia de folato) (MIR 00-01F, 111), al igual que incremento de los niveles séricos de homocisteína y ácido metilmalónico (MIR 05-06, 110; MIR 99-00F, 131).

COBALAMINA (PG/ML)	FOLATO (NG/ML)	DIAGNÓSTICO PROBABLE	TEST DE METABOLITOS
> 300	> 4	Improbable déficit de ácido fólico o B ₁₂	No
< 200	> 4	Compatible con déficit de B ₁₂	No
200-300	> 4	Descartar déficit de B ₁₂	Sí
> 300	< 2	Compatible con déficit de ácido fólico	No
< 200	< 2	Compatible con déficit combinado de B ₁₂ y ácido fólico o déficit de ácido fólico aislado	Sí
> 300	2-4	Compatible con déficit de ácido fólico o anemia no relacionada con déficit de vitaminas	Sí

Tabla 6. Aproximación diagnóstica al déficit de B₁₂ y ácido fólico

ÁCIDO METILMALÓNICO (R.N 70-270 NM)	HOMOCISTEÍNA TOTAL (R.N 5-14 ML)	DIAGNÓSTICO
Incrementado	Incrementada	Se confirma el déficit de B ₁₂ , el de ácido fólico es aún posible
Normal	Incrementada	Probable déficit de ácido fólico < 5% puede tener déficit de B ₁₂
Normal	Normal	Se excluye el déficit de B ₁₂

Tabla 7. Test de metabolitos

Tratamiento

- Tratamiento de la causa subyacente.
- Administración de vitamina B₁₂ (intramuscular). Se produce una respuesta reticulocitaria rápida al cuarto o quinto día con normalización de los parámetros en 1-1,5 meses. Es aconsejable la administración de ácido fólico, ya que la deficiencia de cobalamina ocasiona a su vez un déficit intracelular de folato.

6.3. Anemia perniciosa

La anemia perniciosa (o enfermedad de Addison-Biermer) es la causa más frecuente de malabsorción de vitamina B₁₂ (MIR 06-07,

109). El defecto fundamental es una atrofia crónica de la mucosa gástrica oxíntica (células parietales), de origen autoinmunitario que conduce a una ausencia de secreción de factor intrínseco y HCl. Puesto que la cobalamina sólo se absorbe unida al factor intrínseco (FI) en el íleon, reproduce una malabsorción de vitamina B₁₂ dando lugar al déficit de B₁₂.

Distribución

Suele aparecer en mayores 60 años aunque existe una variante entre los 10-20 años (anemia perniciosa juvenil). Se observa en razas del norte de Europa y afroamericanos. Presenta agrupación familiar.

Etiopatogenia

Se trata de una destrucción autoinmunitaria de las células parietales gástricas, objetivándose en el suero del 90% de los pacientes anticuerpos IgG contra células parietales y Ac contra el FI (más específicos) en un 60%. Por ello se asocia a otros trastornos autoinmunitarios, sobre todo, tiroideos.

La anemia perniciosa es un proceso premaligno, por lo que es necesario el seguimiento del paciente para el diagnóstico precoz de cáncer gástrico.

Clínica

Su clínica es superponible a la descrita en la del déficit de B₁₂. La anemia tiene un comienzo insidioso que empeora lentamente.

Como consecuencia de la aclorhidria (MIR 06-07, 108) puede producirse una disminución de la absorción del hierro de los alimentos.

Diagnóstico

- El mismo que para la deficiencia de cobalamina (descrito en el apartado anterior).
- Determinación de anticuerpos anti-célula parietal gástrica y anti-factor intrínseco.
- Prueba de Schilling en la que se observa absorción de B₁₂ al añadir FI. Dicha prueba consta de varias partes (Figura 9).

Tratamiento

Administración de vitamina B₁₂ parenteral que debe mantenerse de por vida.

Estos pacientes están predispuestos a presentar pólipos gástricos con una incidencia de adenocarcinoma gástrico de casi el doble de un sujeto sano, por lo que es necesario el seguimiento endoscópico para un diagnóstico precoz.

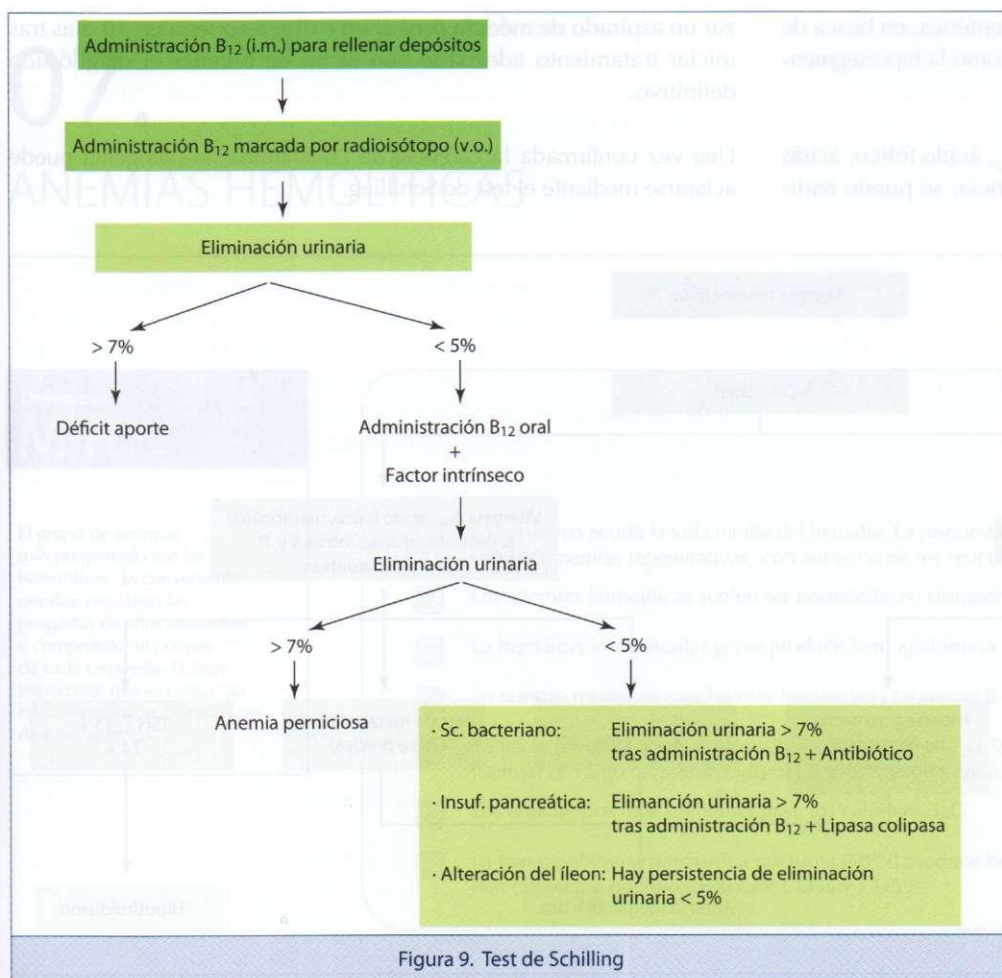


Figura 9. Test de Schilling

- **Aumento de consumo:** embarazo, infancia, hemopoyesis hiperactiva, hipertirodismo.
- **Activación bloqueada de folatos:** antagonistas inhibidores de la folato reductasa: metotrexato, trimetoprim, hidantoínas, barbitúricos, triamtereno.
- **Incremento de pérdidas:** la enteropatía pierde-proteínas, hemodiálisis, hepatopatía crónica.

Clínica de la deficiencia de folato

La misma que la deficiencia de cobalamina, sin trastornos neurológicos, ya que el ácido fólico no es necesario para la síntesis de mielina.

Diagnóstico

- Disminución de folato sérico (< 4 ng/ml).
- Disminución folato intraeritrocitario (< 100 ng/ml).

Las concentraciones séricas de folato pueden reflejar alteraciones recientes en el aporte, sin embargo, la concentración de folato en los eritrocitos no está sometida a esas fluctuaciones y es un índice más fidedigno de los depósitos de folato que el folato sérico.

6.4. Anemia por deficiencia de folato

Es la causa más frecuente de anemia megaloblástica.

Metabolismo del folato

El ácido fólico, también denominado pteroil monoglutámico, es una forma inactiva que precisa activarse por la acción de las folato reductasas del organismo, para transformarse en la forma activa, también denominada ácido tetrahidrofólico o ácido folínico.

El ácido fólico aparece no solamente en productos cárnicos, sino también en verduras, legumbres, levaduras y frutos secos.

! RECUERDA

La vitamina B₁₂ se absorbe en íleon.

Se absorbe fundamentalmente en el yeyuno y se almacena en el hígado (las reservas de folato hepáticas son útiles solamente para tres o cuatro meses, a diferencia de las de vitamina B₁₂, que pueden tardar hasta tres a seis años en agotarse).

Etiología de la deficiencia de folato

- **Disminución de aporte:** desnutrición, etilismo.
- **Disminución de absorción:** enteropatías y fármacos (anticonvulsivos y anticonceptivos).

Tratamiento

Administración de ácido fólico (v.o.) 1 mg/24 h cambiándose a ácido folínico por vía parenteral si no existe respuesta.

Si se trata de una anemia por alteración en las folato reductasas, debe administrarse ácido folínico (que es la forma activa) por vía oral o parenteral (1 mg/24 h).

Se aconseja administrar ácido fólico a los pacientes con procesos hemolíticos crónicos, ya que el incremento de la hemopoyesis ocasiona hiperconsumo de ácido fólico y puede ocasionarse una deficiencia de dicho ácido (crisis megaloblástica).

6.5. ¿Cómo se estudiaría a un paciente con anemia macrocítica? (Figura 10)

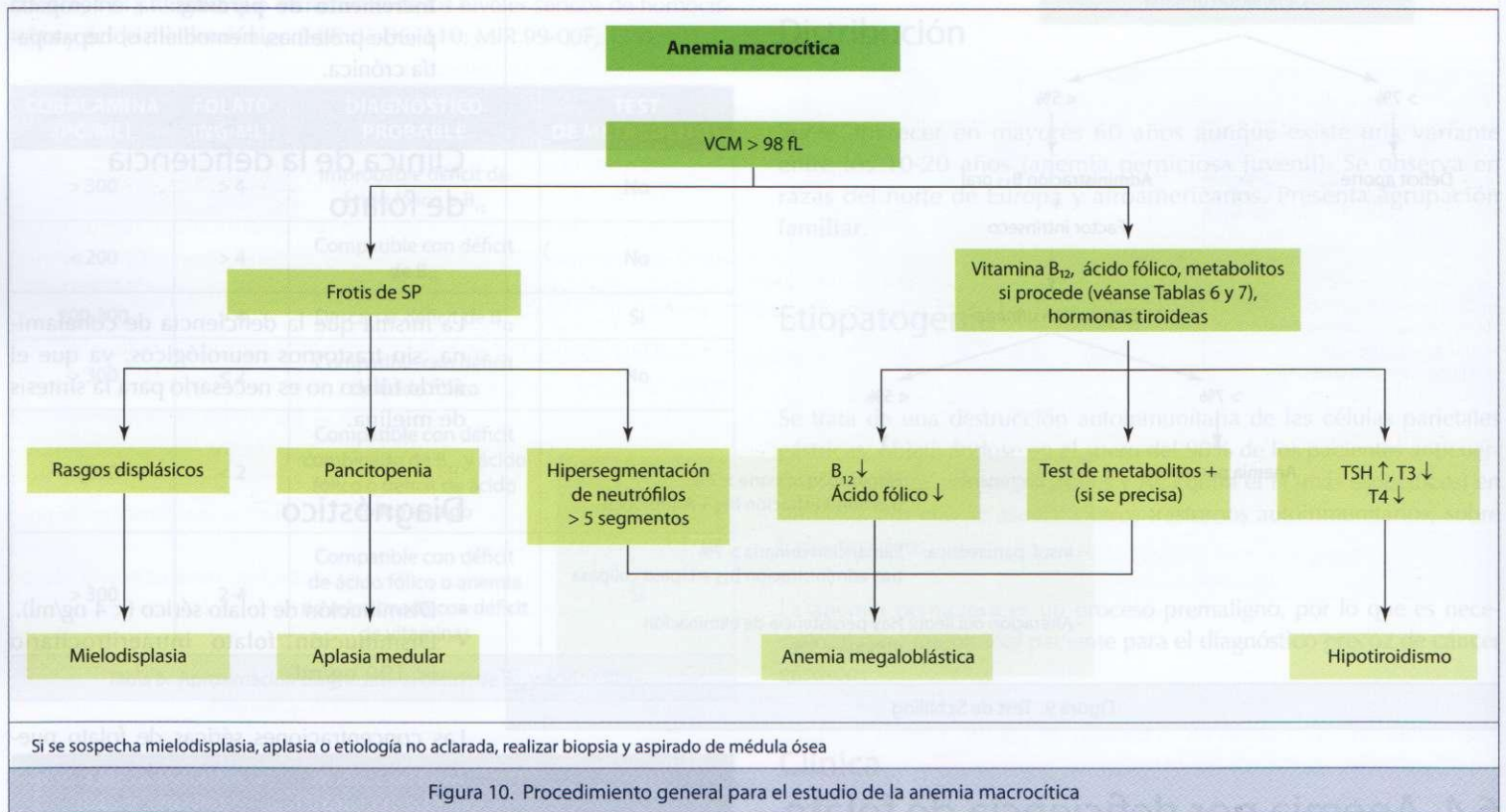
En primer lugar, hay que tener en cuenta que, además de la anemia megaloblástica, otros trastornos, como los síndromes mielodisplásicos, la aplasia o el hipotiroidismo, pueden ocasionar anemia macrocítica.

Es esencial el estudio de la extensión de sangre periférica, en busca de hallazgos sugestivos de anemia megaloblástica, como la hipersegmentación de los neutrófilos o los macroovalocitos.

Deben solicitarse niveles séricos de vitamina B₁₂, ácido fólico, ácido metilmalónico y homocisteína. En última instancia, se puede reali-

zar un aspirado de médula ósea si no existe respuesta en 10 días tras iniciar tratamiento adecuado con el fin de obtener el diagnóstico definitivo.

Una vez confirmada la carencia de cobalamina, la patogenia puede aclararse mediante el test de Schilling.



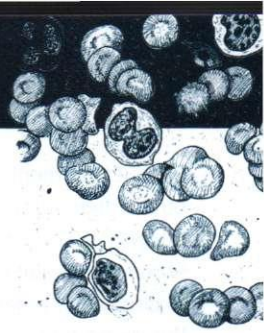
Casos clínicos representativos

Hombre de 27 años, con antecedentes de enfermedad de Crohn y resección de íleon terminal hace 3 años, presenta intensa astenia y palidez cutaneomucosa. En la bioquímica destaca LDH 2.730 UI/l y bilirrubina 1,7 mg/dl. En el hemograma muestra 2,9 x 10⁹ leucocitos/l con recuento diferencial normal, hemoglobina 7,5 g/dl, hematocrito 22%, VCM 135 fL y 105 x 10⁹ plaquetas/l. El recuento de reticulocitos es 1% y en el frotis de sangre periférica se observan abundantes neutrófilos hipersegmentados. ¿Cuál sería su juicio diagnóstico más probable y su actitud terapéutica inicial?

- 1) Anemia de probable origen inflamatorio. Transfundir concentrado de hemáties.
- 2) Anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂. Iniciar vitamina B₁₂ parenteral y ácido fólico oral.
- 3) Anemia hemolítica. Iniciar corticoides.
- 4) Síndrome mielodisplásico. Transfundir concentrados de hemáties.
- 5) Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico. Iniciar ácido fólico oral.

MIR 07-08, 108; RC: 2

6.3. Anemia perniciosa



07.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Orientación MIR

El grupo de anemias más preguntado son las hemolíticas. Es conveniente estudiar muy bien las preguntas de años anteriores y comprender el porqué de cada respuesta. Es muy importante que se conozcan las características bioquímicas de estas anemias.

Aspectos esenciales

- 1 La hemólisis acorta la vida media del hematíe. La respuesta medular es un aumento de la producción de estas células (anemias regenerativas, con aumento de los reticulocitos).
- 2 Las anemias hemolíticas suelen ser normocíticas, con aumento de la LDH y de la bilirrubina indirecta.
- 3 La hemólisis intravascular grave produce hemoglobinuria y hemosiderinuria.
- 4 En nuestro medio, es mucho más frecuente la talasemia β que la α .
- 5 Tanto la ferropenia como el rasgo talasémico tienen el VCM disminuido, pero se distinguen en la CHCM (normal en rasgo talasémico, disminuida en la ferropenia).
- 6 Los anticuerpos fríos suelen ser IgM; los calientes, IgG.
- 7 La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) produce hemólisis, pancitopenia y trombosis. Se diagnostica con citometría de flujo (déficit de CD55 y CD59).

7.1. Generalidades

Se denomina hemólisis a la destrucción de hematíes. Si la destrucción de hematíes es superior a la velocidad de regeneración medular, sobreviene la anemia.

Clasificación

Según que la causa de la anemia hemolítica corresponda a un defecto propio del hematíe o a una acción externa al mismo, las anemias se clasifican en anemias hemolíticas de causa **intracorpúscular** o **extracorpúscular**. Las hemólisis hereditarias son intracorpúsculares y las adquiridas extracorpúsculares, excepto la hemoglobinuria paroxística nocturna.



RECUERDA

Anemia hemolítica hereditaria: intracorpúscular. Anemia hemolítica adquirida: extracorpúscular.

En virtud del lugar donde ocurre fundamentalmente la hemólisis, denominándose entonces hemólisis **intravascular** a aquella donde la destrucción de hematíes ocurre fundamentalmente en el aparato circulatorio y hemólisis **extravascular** a la que tiene lugar predominantemente en el bazo.

Etiopatogenia

Como consecuencia de la destrucción de hematíes, se produce un incremento de LDH sérica y de bilirrubina indirecta en el suero (MIR 06-07, 109). A causa del componente hemolítico intravascular, la liberación de hemoglobina desde el interior del hematíe produce una disminución de una proteína sérica denominada haptoglobina, que es la proteína a la que se une la hemoglobina liberada, produciéndose una disminución de la haptoglobina

? Preguntas

- MIR 09-10, 103, 104
- MIR 08-09, 116
- MIR 07-08, 109
- MIR 06-07, 109
- MIR 05-06, 127
- MIR 04-05, 112
- MIR 03-04, 63, 68
- MIR 01-02, 114, 144
- MIR 00-01F, 113, 118
- MIR 99-00F, 126
- MIR 98-99, 119
- MIR 97-98, 92, 95, 238

libre. El pigmento hemo de la hemoglobina puede unirse también a otra proteína transportadora denominada hemopexina. Si la hemólisis intravascular es grave, se produce un agotamiento de la haptoglobina libre, con lo que queda hemoglobina suelta en el plasma, que al llegar al glomérulo renal, puede filtrarse en el mismo y aparecer en la orina. Por dicho motivo, la presencia de hemoglobinuria se traduce siempre en una hemólisis de predominio intravascular, y además, de características graves. Lo que no se encuentra en la orina es bilirrubina indirecta, ya que esta no puede filtrarse en el riñón. Como compensación a la destrucción de hematíes, se produce una respuesta medular, que se traduce en un incremento de la cantidad de reticulocitos y policromatófilos en sangre periférica.

Clínica

Desde el punto de vista clínico, las anemias hemolíticas se suelen caracterizar por la tríada anemia, ictericia y, frecuentemente, esplenomegalia (MIR 09-10, 103).

7.2. Anemias hemolíticas congénitas

Se reconocen tres tipos.

- Defectos de membrana del hematíe.
- Enzimopatías o trastornos del metabolismo del hematíe.
- Defectos de la hemoglobina.

Defectos de membrana del hematíe

La membrana del hematíe presenta una capa de lípidos externa, que tiene como finalidad el aislamiento del hematíe e impedir la permeabilidad excesiva al agua. Por dentro de la capa lipídica se encuentra un citoesqueleto de proteínas, que tiene como finalidad mantener los lípidos en la membrana del hematíe y facilitar la adaptación de la morfología del hematíe en las diferentes zonas de la microcirculación. Entre las proteínas de membrana del hematíe, la más importante recibe el nombre de espectrina (Figura 11).

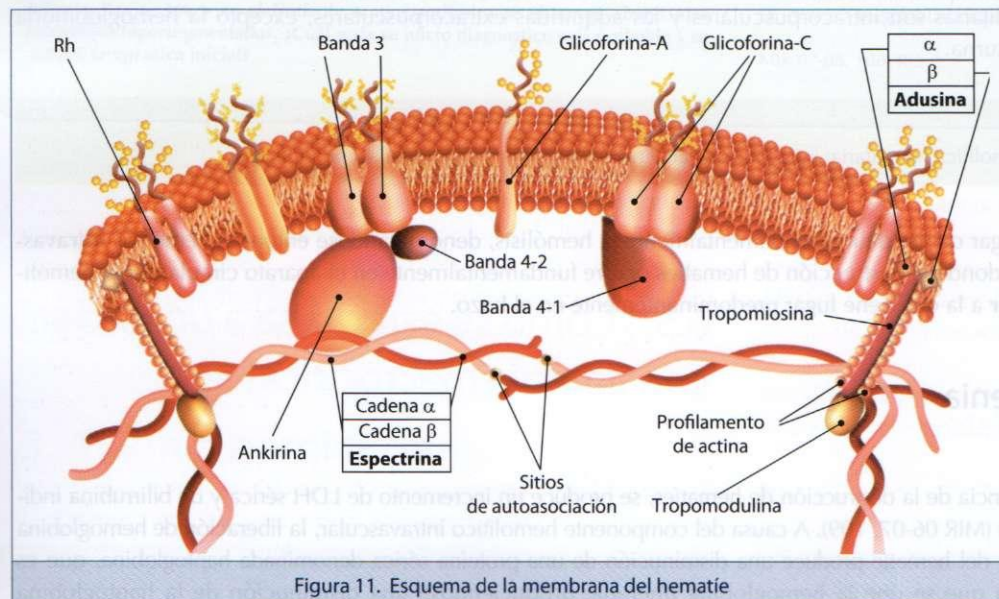


Figura 11. Esquema de la membrana del hematíe

Esfereocitosis hereditaria o enfermedad de Minkowski-Chauffard

Es la anemia hemolítica congénita más frecuente (MIR 99-00F, 126).

- **Etiopatogenia.** Se trata de un trastorno en las proteínas de membrana: (ankirina en el 50% de los pacientes, banda 3 en el 25% y espectrina en el 25% restante) que ocasiona un anclaje defectuoso de los fosfolípidos. Al no encontrarse bien anclada la bicapa lipídica, se pierden fosfolípidos de membrana por lo que los hematíes adquieren forma esférica y se produce un aumento de la permeabilidad de la membrana al sodio y al agua. Esto ocasiona una hinchazón del hematíe adquiriendo este una forma de hematíe hiperesférico por la que se reconoce la enfermedad. Estos esferocitos son células que carecen de capacidad de adaptación a la microcirculación, con lo que, al llegar a los sinusoides esplénicos, no pueden atravesarlos, quedando atrapados en dicha microcirculación y sufriendo una destrucción (Figura 12).

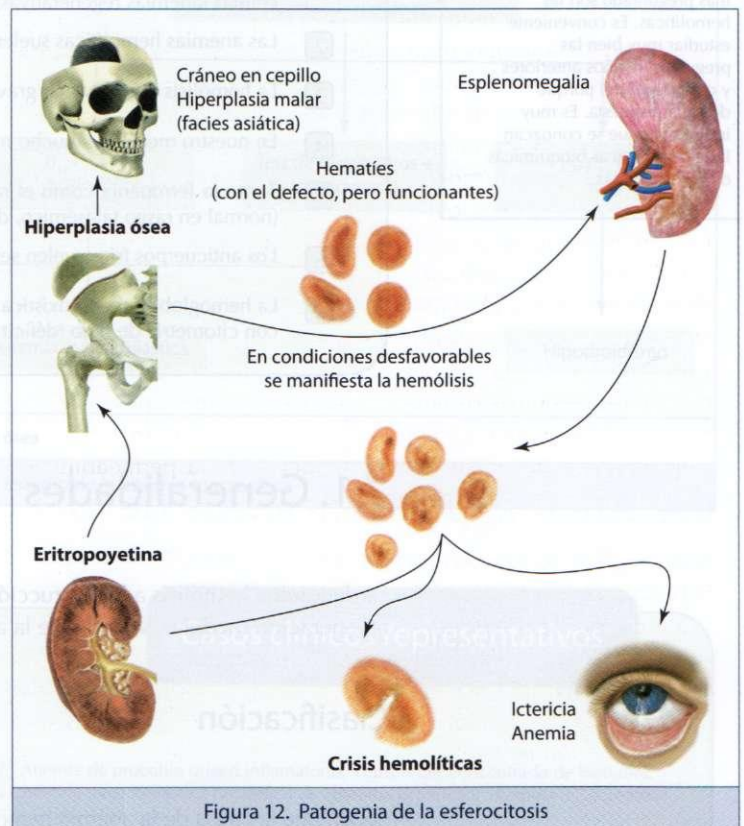


Figura 12. Patogenia de la esfereocitosis

- **Clínica.** Desde el punto de vista clínico, la enfermedad cursa con manifestaciones variables, desde las personas asintomáticas hasta personas con grave anemia hemolítica congénita. Como en la mayor parte de las anemias hemolíticas, suele haber ictericia y esplenomegalia asociada a la anemia. En situaciones especiales se puede producir un agravamiento de la hemólisis (crisis hemolíticas), generalmente desencadenadas por procesos infecciosos que producen una estimulación del sistema mononuclear fagocítico. Los pacientes con procesos hemolíticos crónicos pueden tener también un agravamiento de la anemia como consecuencia de lo que se denominan crisis aplásicas, producidas por infección por el parvovirus B-19, y también lo que se denomina crisis megalocítica.



blástica, que consiste en una sobreutilización de ácido fólico como consecuencia de la hiperplasia medular.

! RECUERDA

En los pacientes con anemias hemolíticas es frecuente el déficit de ácido fólico por lo que se recomienda aportarlo de forma crónica.

Otras complicaciones de la esferocitosis hereditaria son la colelitiasis (cualquier paciente con litiasis biliar y edad joven debe sugerir hemólisis crónica), mielopatía espinal similar a la esclerosis múltiple, miocardiopatía y úlceras maleolares.

- **Diagnóstico.** Además de las características generales citadas en las generalidades de anemias hemolíticas (elevación de LDH sérica y bilirrubina indirecta, incremento de reticulocitos y policromatófilos en sangre periférica), en esta anemia se objetivan esferocitos (Figura 13). Los esferocitos no son patognomónicos de esta enfermedad, ya que también pueden objetivarse en las anemias inmuno-hemolíticas. Sí es característico de esta enfermedad que los esferocitos presenten un aumento de la CHCM, ya que la pérdida de membrana del hematíe ocasiona una disminución de la superficie del mismo, y dado que no existe trastorno en la formación de hemoglobina, la concentración de hemoglobina de cada hematíe se encuentra incrementada (esta es una anemia donde característicamente, a pesar de que puede haber microcitosis eritrocitaria, la CHCM se encuentra incrementada).

El VCM del hematíe es normal o disminuido (microesferocitos). Una prueba característica de esta enfermedad es la denominada prueba de hemólisis osmótica, que consiste en colocar los hematíes del paciente en un medio hipoosmolar, y observar cómo se produce la hemólisis por la alteración de la permeabilidad citada de la membrana del hematíe. Esta hemólisis osmótica se previene administrando glucosa al medio, a diferencia de las hemólisis mediadas por enzimopatías o trastornos del metabolismo del hematíe.

- **Tratamiento.** En casos en los que exista hemólisis significativa o anemia importante, se debe realizar esplenectomía, que se aconseja retrasar hasta los 5 o 6 años, y siempre realizando previamente vacunación antineumocócica antimeningocócica y contra *H. influenzae*. La esplenectomía no cura la enfermedad, pero sí disminuye la hemólisis y puede hacer desaparecer la anemia.

Además, como en todas las anemias hemolíticas, es preciso administrar ácido fólico para prevenir las crisis megaloblásticas.

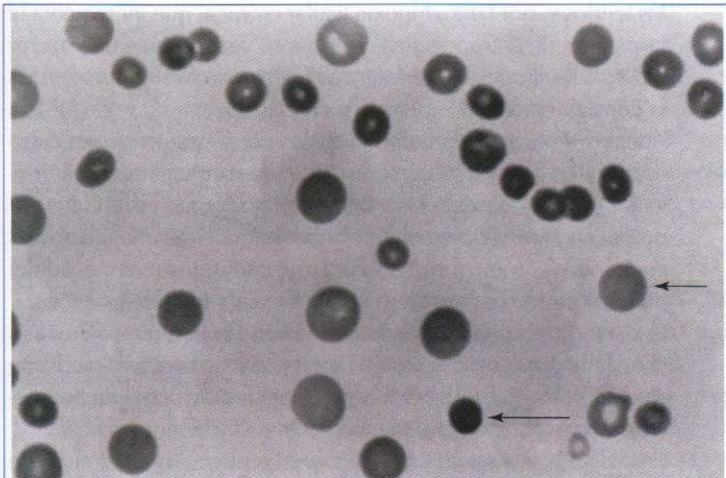


Figura 13. Microesferocitosis

Eliptocitosis hereditaria

Trastorno autosómico dominante, más frecuente como rasgo que la esferocitosis hereditaria en algunas zonas del mundo, pero que habitualmente no produce manifestaciones clínicas. Consiste en un defecto de la espectrina, que ocasiona una forma elíptica anormal del hematíe, pero no se acompaña de fragilidad osmótica.

La *piropoiquilocitosis hereditaria* es una entidad rara que tiene relación con la eliptocitosis hereditaria y se caracteriza por hematíes microcíticos de morfología irregular que se rompen a 45°. Produce hemólisis intensa desde la niñez y responde parcialmente a la esplenectomía.

Estomatocitosis hereditaria

Es un trastorno parecido a la esferocitosis hereditaria, pero mucho más raro, en el que existe también un trastorno en la espectrina y en la permeabilidad en la membrana, con lo que los hematíes se destruyen también en el bazo.

- **Hidrocitosis.** En algunos pacientes con estomatocitosis los hematíes están turgentes con exceso de iones y agua por lo que disminuye la hemoglobina corpuscular media.
- **Rh cero.** Los hematíes que no expresan proteínas del sistema Rh (Rh cero) tienen forma de estomatocito y su vida media está acortada.

Xerocitosis

Consiste en una forma de hemólisis en donde existe una deshidratación del hematíe como consecuencia de la pérdida de potasio y agua. La hemólisis suele ocurrir como consecuencia de traumatismos repetidos (como, por ejemplo, la natación).

Enzimopatías o trastornos del metabolismo del hematíe

Es conveniente revisar el metabolismo del hematíe (véase el Apartado *Fisiología del eritrocito* del Capítulo 1).

Trastornos de la vía hexosa-monofosfato

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Es la causa más frecuente de anemia hemolítica enzimopática y se transmite mediante herencia ligada al cromosoma X (MIR 00-01F, 118).

- **Etiopatogenia.** La utilidad fundamental del ciclo de las hexosas-monofosfato es la generación de NADPH, cuya finalidad es reducir el glutatión, que a su vez evita la oxidación de los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina. La oxidación de los grupos sulfhidrilos produce metahemoglobina, que precipita en el interior del hematíe ocasionando los denominados cuerpos de Heinz, que ocasiona hemólisis intravascular y extravascular por lesión de la membrana del hematíe.
- **Clínica.** Al igual que la esferocitosis hereditaria, su clínica es muy variable, desde casos asintomáticos o con hemólisis compensada hasta procesos hemolíticos neonatales graves. En situaciones especiales, se puede producir un incremento de la hemólisis (crisis hemolítica), que generalmente son secundarias a infecciones.

Otros factores productores de crisis hemolíticas son las situaciones de acidosis, la fiebre, el favismo (ingestión o inhalación del polen de habas, guisantes o alcachofas) o fármacos como los antipalúdicos, nitrofurantoína, ácido nalidíxico, sulfamidas, analgésicos o vitamina K.

- **Diagnóstico.** Aparte de todas las alteraciones generales de los procesos hemolíticos, debe realizarse una dosificación enzimática en el hematíe, objetivándose carencia del enzima. Dicha dosificación no debe realizarse en sangre muy rica en reticulocitos (durante las crisis hemolíticas), ya que los reticulocitos son hematíes que presentan mayor cantidad de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- **Tratamiento.** Evitar las conductas que predisponen a la crisis hemolítica y administrar ácido fólico. La esplenectomía no es curativa y está indicada en pacientes con hemólisis crónica. Rara vez está indicado transfundir hematíes.

Trastornos de la vía glucolítica o de Embden-Meyerhof

La **deficiencia de piruvato-quinasa** constituye la causa más frecuente de trastornos enzimáticos de la vía glucolítica (90% de los casos de hemólisis de dicho grupo). Su frecuencia es aproximadamente la décima parte de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y es un trastorno que se transmite de forma autosómica recesiva. No tiene peculiaridades específicas.

Trastornos del metabolismo de los nucleótidos

- **Deficiencia de pirimidina-5'-nucleotidasa.** La ausencia de este enzima evita la destrucción del ARN degenerado, lo que ocasiona una precipitación del mismo que da lugar a un punteado basófilo similar al del saturnismo.
- **Exceso de la enzima eritrocitaria deaminasa de adenosina.** Ocasiona una disminución de la formación de ATP del hematíe.

Defectos de la hemoglobina

La hemoglobina normal está constituida por cuatro cadenas globina y cuatro núcleos de hemo. En el hematíe adulto, el 97% de la hemoglobina está constituida por la denominada hemoglobina A, formada por dos cadenas α y dos cadenas β ($\alpha_2\beta_2$), un 2% está formada por la hemoglobina A_2 ($\alpha_2\delta_2$) y un 1% de hemoglobina fetal F ($\alpha_2\gamma_2$). Los genes de la cadena α se encuentran en el cromosoma 16, y los del resto, en el cromosoma 11.

Existen dos tipos de trastornos de la hemoglobina:

- Defecto de síntesis de cadenas de globina (talasemias).
- Formación anómala de cadenas de globina (hemoglobinopatías propiamente dichas).

Defectos de la síntesis de globina o talasemias

La disminución de síntesis de cadenas β (β -talasemias) es más frecuente en el área mediterránea (y, por tanto, en nuestro medio), Oriente próximo y África, mientras que la disminución de síntesis de cadenas α (α -talasemias) es más frecuente en Asia.

En las talasemias, el defecto hemolítico es provocado por el exceso de cadena de globina que se sintetiza normalmente, que al no poder

unirse a la cadena de globina que se sintetiza defectuosamente, precipita en el interior del hematíe, ocasionando lesión del mismo y una hemólisis, además de eritropoyesis ineficaz.

La herencia es autosómica recesiva.

- **β -talasemias.** Según la gravedad clínica y la forma genética, se reconocen dos tipos de β -talasemias.

- **Talasemia mayor (anemia de Cooley) o talasemia homocigota.** La gran disminución de síntesis de cadena β ocasiona un descenso importante de síntesis de hemoglobina A_1 , con un consiguiente aumento de la formación de hemoglobina A_2 y hemoglobina F. La grave anemia ocasiona un incremento de eritropoyetina, que a su vez da lugar a una enorme hiperplasia de médula ósea, originando malformaciones óseas en el niño, tales como pseudoquistes en manos y pies y deformidad de cráneo, como cráneo "en cepillo" (Figura 14), alteración de la neumatización de los senos y mala colocación dentaria.



Figura 14. Talasemia: cráneo "en cepillo"

A su vez, la disminución de cadena β ocasiona un aumento de hemoglobina fetal, que presenta una mayor afinidad por el oxígeno, con lo que existe una cesión defectuosa de oxígeno hacia los tejidos y, por tanto, hipoxia tisular crónica, que incrementa la formación de eritropoyetina, y esto a su vez produce una mayor hiperplasia medular y un aumento de absorción de hierro, con la consiguiente hemosiderosis secundaria.

Además de la anemia hemolítica, los pacientes presentan organomegalias por hematopoyesis extramedular (hepatoesplenomegalia). Como consecuencia de la hemosiderosis secundaria, se producen anomalías en el funcionamiento del hígado, glándulas endocrinas y, sobre todo, del corazón, causante fundamental del mal pronóstico de la enfermedad y la mortalidad de los niños.

El diagnóstico debe sospecharse en un paciente con hemólisis congénita grave, microcitosis e hipocromía. Se confirma mediante electroforesis de hemoglobina, que objetiva descenso de hemoglobina A_1 e incremento de hemoglobina A_2 y hemoglobina F.

Otro detalle a tener en cuenta es que las alteraciones clínicas de las β -talasemias no aparecen en el recién nacido, sino hasta los 6-8 meses de vida. Es entonces cuando la hemoglobina F debe

ser suplida por la hemoglobina A₁ del adulto, pero el déficit de cadenas β impide su sustitución.

El tratamiento de elección, siempre que sea posible, debe ser el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, ya que se trata de una enfermedad genética.

En casos en los que no se pueda realizar un trasplante, la esplenectomía mejora la sintomatología de la enfermedad.

Dada la gravedad de la anemia, se aconseja realizar transfusiones sanguíneas. Las transfusiones evitan las malformaciones óseas, al disminuir el estímulo de la hiperplasia medular por la eritropoyetina. Deben administrarse con un quelante del hierro tal como la desferroxamina o deferasirox, para evitar la sobrecarga de hierro.

No existen fármacos que incrementen la formación de cadena β, pero se ha observado que los hematíes en los que existe mayor cantidad de hemoglobina fetal presentan una vida media más prolongada y la anemia mejora. Fármacos que incrementan la síntesis de cadenas γ (y, por tanto, hemoglobina fetal) son el butirato, la 5-azacitidina y la hidroxiurea.

- **Talasemia menor o rasgo talasémico (heterocigotos simples).**

Estas personas no presentan prácticamente anemia ni sintomatología, y corresponden a la variante clínica más frecuente. Debe sospecharse un rasgo talasémico en un paciente que presenta microcitosis importante con un número normal o ligeramente incrementado de hematíes (los índices corpusculares, sobre todo el VCM, son el mejor método de cribado en estas pacientes). Un rasgo diferencial con la ferropenia es que, en estos casos, la CHCM es normal, a diferencia de la ferropenia, en donde está disminuida. También se detecta un aumento ligero de hemoglobina A₂ (MIR 09-10, 104; MIR 07-08, 109; MIR 01-02, 114; MIR 01-02, 144).

- **α-talasemias.** Son formas clínicas mucho más raras en nuestro medio. Su gravedad clínica también es variable, al igual que las β-talasemias, variando desde formas congénitas graves hasta rasgos asintomáticos. La disminución de síntesis de cadena α en formas graves produce una formación de tetrámeros de cadena γ (hemoglobina Bart) y tetrámeros de cadena β (hemoglobina H). En el rasgo α, a diferencia del rasgo β, no hay incremento de Hb A₂ ni Hb F (Tabla 8).

α-TALASEMIA	β-TALASEMIA
β ₄ (H)	↓ A ₁
γ ₄ (BART)	↑ A ₂ y F

Tabla 8. Hemoglobina en las talasemias α y β

Defectos estructurales de la hemoglobina o hemoglobinopatías

Son trastornos genéticos en los que, por mutación, se ocasiona una formación de cadenas anormales de globina, que tiene una función defectuosa de transporte de oxígeno y habitualmente precipitan en el interior del hematíe, ocasionando su destrucción.

- **Hemoglobinopatía S, anemia de células falciformes o drepanocitosis** (MIR 08-09, 116). Consiste en una sustitución en la cadena β de ácido glutámico en la posición 6 por una molécula de valina.

La gravedad clínica es variable, desde formas asintomáticas (rasgo falciforme) hasta formas homocigotas graves. Cuando la hemoglobina S pierde oxígeno, o bien el hematíe se deseca, se ocasiona una polimerización de la hemoglobina y una precipitación en el interior del hematíe, adoptando él mismo una morfología de hoz (célula

falciforme). Estos hematíes colapsan la microcirculación sanguínea, ocasionando las denominadas crisis vasooclusivas, que producen isquemia de órganos múltiples, y en situaciones prolongadas, infartos. Además, la alteración de la deformabilidad del hematíe ocasiona la destrucción del mismo y, por tanto, su hemólisis intravascular. Los infartos subclínicos suelen ser más frecuentes, fundamentalmente en la médula renal, ya que por ser un medio hipertónico, se produce extracción de agua del hematíe e infartos en la papila. Estos microinfartos medulares renales se reconocen mediante la aparición de isostenuria. Otros órganos en los que con frecuencia aparecen infartos son huesos, cerebro, pulmón, riñón, piel (úlceras maleolares) y el propio bazo, que como consecuencia de los infartos de repetición, va perdiendo su función, ocasionándose un hipoesplenismo, también denominado "autoesplenectomía", que favorece las infecciones por gérmenes encapsulados. De hecho, la sepsis neumocócica es la causa más frecuente de mortalidad en estos niños. Los infartos óseos (Figura 15) pueden sobreinfectarse, y es típica la infección por *Salmonella* (MIR 97-98, 238).



Figura 15. Drepanocitosis: infarto óseo

El diagnóstico se basa en una anemia hemolítica acompañada de crisis dolorosas vasooclusivas, y se demuestra por la electroforesis de hemoglobinas.

El tratamiento, durante las crisis vasooclusivas, es fundamental realizar analgesia (incluyendo opiáceos si es preciso) e hidratación (los hematíes, al perder agua, facilitan la falciformación). Debe hacerse vacunación contra gérmenes encapsulados, y a diferencia de otras formas de hemólisis congénitas, la esplenectomía no tiene valor (de hecho, hay hipofunción esplénica).

Se ha observado que el incremento de la cantidad de hemoglobina fetal en los hematíes impide la polimerización de hemoglobina S. En este sentido, fármacos tales como el butirato, la azacitidina, citarabina o hidroxiurea producen una disminución de la hemólisis y de las crisis vasooclusivas. El trasplante de precursores hematopoyéticos se realiza en casos graves a edades precoces.

- **Otras hemoglobinopatías.** Hay multitud de procesos donde, por mutación de aminoácidos de las cadenas de globina, se produce una hemoglobina inestable que precipita en el interior del hematíe, ocasionando los denominados cuerpos de Heinz, que causan hemólisis que suele empeorar con fármacos oxidantes.

Hay un subgrupo de hemoglobinopatías, que consisten en hemoglobinas con un exceso de afinidad por el oxígeno, lo que ocasiona una disminución de la cesión de oxígeno a los tejidos con la consiguiente hipoxia tisular crónica, que da lugar a un incremento de eritropoyetina, y esto, a su vez, una poliglobulia secundaria.

Curiosamente, estas hemoglobinopatías no se caracterizan por anemia, sino por poliglobulia (véase el Apartado *Eritrocitosis absolutas* del Capítulo 9).

En la Tabla 9 se presenta un esquema de todos los tipos de anemias hemolíticas congénitas que se han visto.

DEFECTOS DE LA MEMBRANA		
Patología	Aspectos esenciales	Tratamiento
Esferocitosis hereditaria	Alteración de espectrina	<ul style="list-style-type: none"> • Esplenectomía • Ácido fólico
	↓ VCM con CHCM normal	
	Hemólisis osmóticas	
	Complicaciones: crisis aplásicas, hemolíticas, megaloblásticas	
ENZIMOPATÍAS		
Patología	Aspectos esenciales	Tratamiento
Déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Ligada a X, vía hexosas-monofosfato	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar desencadenantes • Ácido fólico • No esplenectomía
	Crisis hemolíticas por agentes oxidativos	
	Hemólisis intravascular (favismo)	
Déficit de piruvato quinasa	Herencia autosómica recesiva, vía glucolítica	
DEFECTOS DE LA HEMOGLOBINA		
Talasemias		
Patología	Aspectos esenciales	Tratamiento
Talasemia <i>major</i> (anemia de Cooley)	↓↓ cadenas β: ↓ HbA, + ↑ HbA ₂ / ↑ Hb F= ↑ Afinidad por oxígeno	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante alogénico de MO • Soporte transfusional Hidroxiurea (↑ Hb F)
	Hiperplasia de MO, malformaciones óseas	
	↑ Absorción de hierro: hemosiderosis secundaria	
	Eritropoyesis extramedular: hepatoesplenomegalia, masas paravertebrales	
Talasemia <i>minor</i> (rango talasémico)	↓ del VCM diagnóstico diferencial con ferropenia	Según gravedad
	Estudio del hierro normal, asintomática (rasgo talasémico)	
	Alteración del % de Hb: (↑ Hb A ₂ , ↓ Hb A ₁)	
α-talasemia	Rara	Según gravedad
	Hb de Bart y Hb M	
Hemoglobinopatías		
Patología	Aspectos esenciales	Tratamiento
Drepanocitosis	Cromosoma 6, presencia de Hb S	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis: hidratación y analgesia • Hidroxiurea (↑ Hb F) • Profilaxis del esplenectomizado
	Células falciformes	
	Crisis vasooclusivas dolorosas	
	<ul style="list-style-type: none"> • Autoesplenectomía (encapsulados) • Infartos óseos (sobreinfección por <i>Salmonella</i>) 	

Tabla 9. Anemias hemolíticas congénitas

7.3. Anemias hemolíticas adquiridas

Hiperesplenismo

Suele asociarse a otras citopenias, como consecuencia de la destrucción de células hematológicas en el bazo o secuestro esplénico.

Hemólisis química

Arsénico, cobre (también en la enfermedad de Wilson), anfotericina B, venenos de arañas, serpientes y toxina de clostridios producen lesión directa de membrana del hematíe con la consiguiente hemólisis.

Alteraciones metabólicas

Hiperlipoproteinemias y hepatopatías que alteran los lípidos plasmáticos.

Por alteración de las lipoproteínas plasmáticas, se produce un aumento de depósito de lípidos en la membrana del hematíe, que ocasiona alteraciones en la deformabilidad del mismo y hemólisis. Una de estas variantes es lo que se denomina síndrome de Zieve, que aparece en pacientes con hepatopatías alcohólicas.

Parasitosis

Malaria, babesiosis, bartonelosis.

Trauma eritrocitario

Existen varias formas clínicas, todas ellas caracterizadas por la presencia en la sangre de hematíes fragmentados o esquistocitos.

- **Hemoglobinuria de marcha.** Se produce hemólisis intravascular como consecuencia de traumatismos repetidos al caminar (carreras, marcha).
- **Patología cardiovascular.** Estenosis o insuficiencia aórtica, *bypass*, prótesis valvulares.
- **Alteración de la microcirculación** (anemia microangiopática). Coagulación intravascular diseminada, hemangioma cavernoso gigante (síndrome de Kassabach-Merrit), rechazo de injerto renal, hipertensión maligna, eclampsia, vasculitis, neoplasias diseminadas, síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénica trombótica (MIR 04-05, 112).

Anemias inmunohemolíticas

Se denomina inmunohemólisis a la hemólisis mediada por inmunoglobulinas y/o complemento.

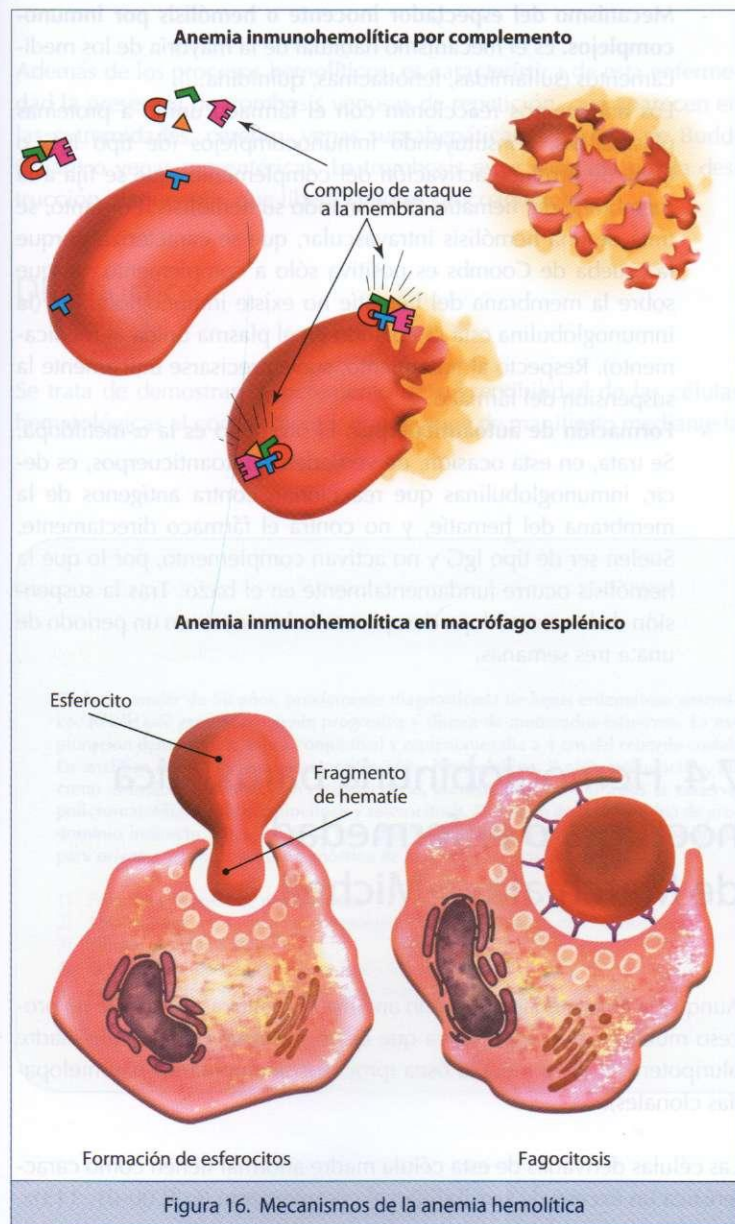
Las inmunoglobulinas pueden ir dirigidas contra antígenos extraños, como ocurre en las reacciones postransfusionales o la enfermedad he-

molítica del recién nacido, o bien ser autoanticuerpos que reaccionan con antígenos eritrocitarios propios, como consecuencia de la acción directa de agentes externos que modifican los antígenos del hematíe, por reacciones cruzadas con similitud antigénica con agentes externos, o bien por disfunción inmunológica.

En referencia a la patogenia de la inmunohemólisis, si se produce activación del complemento (habitualmente por IgM y a veces por IgG), se produce una destrucción inmediata de la membrana del hematíe, ya que las últimas fracciones del complemento (C5-C9) tienen acción lítica de membrana. Como la mayor parte de los hematíes se encuentran en la circulación sanguínea, la hemólisis mediada por complemento suele ser predominantemente intravascular (Figura 16).

! RECUERDA
IgG es la única inmunoglobulina capaz de atravesar la placenta.

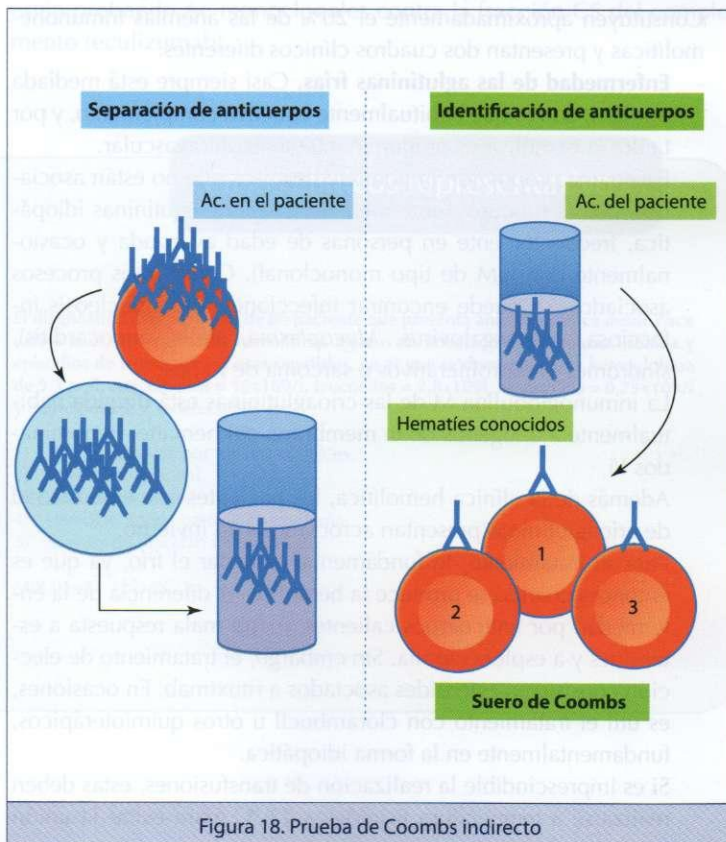
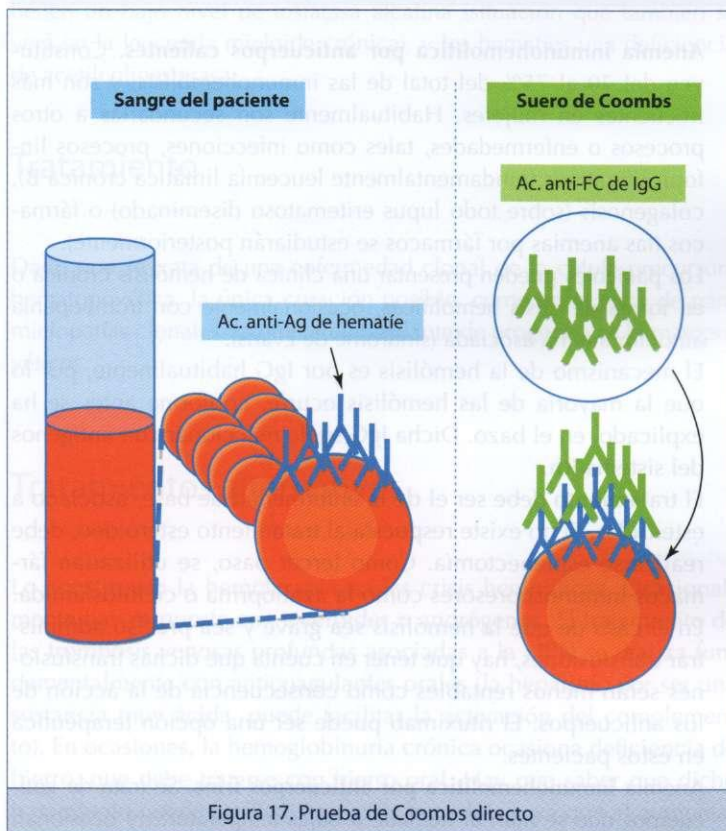
La hemólisis que no es mediada por complemento, sino sólo por inmunoglobulinas (habitualmente IgG), tiene su lugar fundamentalmente en el bazo (MIR 97-98, 95), ya que los macrófagos esplénicos presentan receptores en su membrana para la fracción constante de la inmunoglobulina G. La captación del hematíe por el macrófago da lugar a su destrucción completa o bien parcial, produciendo una disminución de la membrana del hematíe por la fagocitosis, lo que



ocasiona la aparición de esfero-citos en sangre periférica (hay que recordar que los esfero-citos no son patognomónicos de la esfero-citosis hereditaria).

La prueba típica de laboratorio para el diagnóstico de la anemia inmuno-hemolítica es la prueba de Coombs (MIR 03-04, 68).

Dicha prueba puede detectar inmunoglobulinas o complemento sobre la membrana del hematíe (Coombs directo), o bien detectar anticuerpos en el plasma (Coombs indirecto) (Figuras 17 y 18).



Tipos de anemias inmuno-hemolíticas (Tabla 10)

ANTICUERPOS CALIENTES	ANTICUERPOS FRÍOS
<ul style="list-style-type: none"> IgG anti-Rh Extravascular 	<ul style="list-style-type: none"> CRIOAGLUTININAS <ul style="list-style-type: none"> IgM + C anti-I/i Intravascular CRIOHEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA <ul style="list-style-type: none"> IgG + C anti-P Intravascular

Tabla 10. Anemias inmuno-hemolíticas adquiridas

- Anemia inmuno-hemolítica por anticuerpos calientes.** Constituyen del 70 al 75% del total de las inmuno-hemólisis, y son más frecuentes en mujeres. Habitualmente son secundarias a otros procesos o enfermedades, tales como infecciones, procesos linfoproliferativos (fundamentalmente leucemia linfática crónica B), colagenosis (sobre todo lupus eritematoso diseminado) o fármacos (las anemias por fármacos se estudiarán posteriormente). Los pacientes pueden presentar una clínica de hemólisis crónica o en forma de crisis hemolíticas, ocasionalmente con trombopenia autoinmunitaria asociada (síndrome de Evans). El mecanismo de la hemólisis es por IgG habitualmente, por lo que la mayoría de las hemólisis ocurre, conforme antes se ha explicado, en el bazo. Dicha IgG suele reaccionar con antígenos del sistema Rh. El tratamiento debe ser el de la enfermedad de base, asociado a esteroides. Si no existe respuesta al tratamiento esteroideo, debe realizarse esplenectomía. Como tercer paso, se utilizarían fármacos inmunosupresores como la azatioprina o ciclofosfamida. En el caso de que la hemólisis sea grave y sea preciso administrar transfusiones, hay que tener en cuenta que dichas transfusiones serán menos rentables como consecuencia de la acción de los anticuerpos. El rituximab puede ser una opción terapéutica en estos pacientes.
- Anemia inmuno-hemolítica por anticuerpos fríos.** Se trata de anticuerpos que se fijan al hematíe a bajas temperaturas y ocasionan hemólisis clínica a temperaturas inferiores a las fisiológicas. Constituyen aproximadamente el 20% de las anemias inmuno-hemolíticas y presentan dos cuadros clínicos diferentes.
 - Enfermedad de las aglutininas frías.** Casi siempre está mediada por IgM, con lo que habitualmente se activa complemento, y por tanto, la hemólisis es predominantemente intravascular. Existe una proporción importante de casos que no están asociados a otros procesos (enfermedad de las crioglobulinas idiopática, frecuentemente en personas de edad avanzada y ocasionalmente con IgM de tipo monoclonal). Como otros procesos asociados, se puede encontrar infecciones (mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, *Mycoplasma*, sífilis, endocarditis), síndromes linfoproliferativos o sarcoma de Kaposi. La inmunoglobulina M de las crioglobulinas está dirigida habitualmente a antígenos de la membrana del hematíe, denominados I/i. Además de la clínica hemolítica, los pacientes con enfermedad de crioglobulinas presentan acrocianosis en invierno. Para su tratamiento, lo fundamental es evitar el frío, ya que es entonces cuando se produce la hemólisis. A diferencia de la enfermedad por anticuerpos calientes, existe mala respuesta a esteroides y a esplenectomía. Sin embargo, el tratamiento de elección consiste en esteroides asociados a rituximab. En ocasiones, es útil el tratamiento con clorambucil u otros quimioterápicos, fundamentalmente en la forma idiopática. Si es imprescindible la realización de transfusiones, estas deben realizarse a temperatura fisiológica 37 °C (para evitar la unión

del anticuerpo a la membrana del hematíe). Los hematíes se pueden lavar para disminuir la cantidad de antígenos.

- Hemoglobinuria paroxística a frigore (enfermedad de Donath-Landsteiner).** Es una enfermedad muy infrecuente, que se veía asociada a la sífilis terciaria (MIR 97-98, 92) y a algunos virus. Se caracteriza por ser un anticuerpo frío, pero de tipo IgG, que activa complemento (hemólisis intravascular, y por tanto, hemoglobinuria), con especificidad contra antígeno P del hematíe. Respecto al tratamiento, debe evitarse el frío, y en algunos casos, existe respuesta a esteroides o ciclofosfamida.
- Anemias inmuno-hemolíticas por fármacos.** Constituyen entre el 10% y el 20% de los casos de anemias hemolíticas inmunitarias. Existen tres mecanismos de hemólisis:
 - Unión del fármaco a la membrana del hematíe o hemólisis tipo hapteno.** El prototipo es la penicilina, que se fija a la membrana del hematíe, dando lugar a anticuerpos anti-penicilina que reaccionan contra la membrana del hematíe. Son de tipo IgG y no activan complemento. La hemólisis, por tanto, tiene lugar preferentemente en el bazo, y la prueba de Coombs directo es positiva para IgG, pero no para complemento. Habitualmente, como único tratamiento se requiere la suspensión de la penicilina; ocasionalmente deben asociarse esteroides.
 - Mecanismo del espectador inocente o hemólisis por inmunocomplejos.** Es el mecanismo habitual de la mayoría de los medicamentos (sulfamidas, fenotiacinas, quinidina...). Los anticuerpos reaccionan con el fármaco unido a proteínas plasmáticas, constituyendo inmunocomplejos (de tipo IgG o IgM). Se produce activación del complemento, que se fija a la membrana del hematíe, ocasionando su hemólisis. Por tanto, se trata de una hemólisis intravascular, que se caracteriza porque la prueba de Coombs es positiva sólo a complemento, ya que sobre la membrana del hematíe no existe inmunoglobulina (la inmunoglobulina está circulando en el plasma unida al medicamento). Respecto al tratamiento, suele precisarse únicamente la suspensión del fármaco.
 - Formación de autoanticuerpos.** El prototipo es la α -metildopa. Se trata, en esta ocasión, de verdaderos autoanticuerpos, es decir, inmunoglobulinas que reaccionan contra antígenos de la membrana del hematíe, y no contra el fármaco directamente. Suelen ser de tipo IgG y no activan complemento, por lo que la hemólisis ocurre fundamentalmente en el bazo. Tras la suspensión de la α -metildopa desaparece la hemólisis en un periodo de una a tres semanas.

7.4. Hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad de Marchiafava-Micheli

Aunque la enfermedad cursa con anemia hemolítica, se trata de un proceso mucho más complejo, ya que es un trastorno de la célula madre pluripotencial de la médula ósea (procesos denominados panmielopatías clonales).

Las células derivadas de esta célula madre anormal tienen como característica un exceso de sensibilidad al complemento (MIR 00-01, 113).



Etiopatogenia

Dado que se afectan las tres series hematológicas, es frecuente la presencia de pancitopenia. La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es el resultado de la mutación del gen PIG-A ligado a X, lo que ocasiona un bloqueo en la síntesis de glicosilfosfatidil inositol (GPI), encargado de ligar proteínas a la membrana celular, con la consiguiente deficiencia parcial (tipo II) o completa (tipo III) de proteínas ligadas a GPI (CD 55 y CD 59) (MIR 03-04, 63). La hemólisis intravascular es consecuencia de la deficiencia de CD 59, que bloquea la acción del complejo de ataque de membrana del complemento. Al faltar dicha sustancia, pequeñas activaciones del complemento, aun fisiológicas, pueden ocasionar destrucción de la membrana, no sólo de los hematíes, sino también de los leucocitos y las plaquetas. Dado que se trata de una hemólisis mediada por el complemento, si esta hemólisis es grave, se acompaña de hemoglobinuria.

El nombre de nocturna procede de que la crisis suele tener preferencia nocturna, ya que por la noche existe una tendencia a la acidosis que facilita la activación del complemento. La enfermedad puede asociarse con otros trastornos de la célula madre de la médula ósea, tales como la aplasia y la leucemia aguda.

Clínica

Además de los procesos hemolíticos, es característica de esta enfermedad la presencia de trombosis venosas de repetición, que aparecen en las extremidades, cerebro, venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o venas mesentéricas. La trombosis es ocasionada por la destrucción plaquetaria, que libera factores procoagulantes.

Diagnóstico

Se trata de demostrar el incremento de susceptibilidad de las células hematológicas al complemento, que se pone de manifiesto mediante la

denominada prueba de la hemólisis ácida o prueba de Ham (MIR 98-99, 119), que es una prueba que produce activación del complemento. Otra prueba útil es el denominado test de la sacarosa, que es más sensible, aunque menos específico (también es positivo en otros trastornos como los síndromes mieloproliferativos).

La citometría de flujo demuestra la ausencia de proteínas CD 55 y CD 59. Debe sospecharse HPN en pacientes con hemólisis de causa poco clara, procesos que cursan con pancitopenia, o trombosis de repetición. Como otras características, hay que recordar que los neutrófilos tienen un bajo nivel de fosfatasa alcalina (situación que también se verá en la leucemia mieloide crónica), y los hematíes una deficiencia de acetilcolinesterasa.

Tratamiento

Dado que se trata de una enfermedad clonal de la célula precursora hematopoyética, la única curación posible, como en el resto de panielopatías clonales, la ofrece el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tratamientos alternativos

Lo constituyen la hemoterapia en las crisis hemolíticas. Ocasionalmente hay respuesta con esteroides o andrógenos. El tratamiento de las trombosis venosas profundas asociadas a la HPN se realiza fundamentalmente con anticoagulantes orales (la heparina, por ser una sustancia muy ácida, puede facilitar la activación del complemento). En ocasiones, la hemoglobinuria crónica ocasiona deficiencia de hierro, que debe tratarse con hierro oral. Hay que saber que dicho tratamiento puede facilitar una crisis hemolítica, ya que al aumentar la formación de células sanguíneas aumenta también la hemólisis. Se están probando Ac monoclonales contra la fracción C5 del complemento (eculizumab).

Casos clínicos representativos

Paciente, mujer de 50 años, previamente diagnosticada de lupus eritematoso sistémico. Acude por presentar astenia progresiva y disnea de moderados esfuerzos. La exploración demuestra ictericia conjuntival y esplenomegalia a 4 cm del reborde costal. En analítica destaca: valor hematocrito: 24%, hemoglobina: 8 g/dl, reticulocitos, así como el índice de producción reticulocitario, aumentados, y en el frotis se observa policromatofilia, anisopoiquilocitosis y esfereocitosis. Elevación de la bilirrubina de predominio indirecto y haptoglobina muy disminuida. ¿Qué prueba analítica solicitaría para orientar y completar el diagnóstico de la anemia de esta paciente?

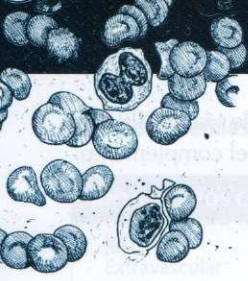
- 1) Punción y biopsia de médula ósea.
- 2) Test indirecto con suero de antiglobulina humana (Prueba de Coombs).
- 3) Test de autohemólisis.
- 4) Dosificación de Vitamina B₁₂ y ácido fólico en suero.
- 5) Estudio electroforético de la hemoglobina.

MIR 03-04, 68; RC: 2

El diagnóstico más probable de un paciente que presenta anemia crónica desde hace varios años, con episodios hemolíticos agudos en infecciones, ferropenia crónica y episodios de trombosis venosas repetidos, en el que se demuestra una hemoglobina de 9,3 g/dl, reticulocitos = 18x10⁹/l, leucocitos = 2,8x10⁹/l, neutrófilos = 0,75x10⁹/l y haptoglobina = indetectable, es:

- 1) Anemia aplásica por tóxicos químicos.
- 2) Anemia de Fanconi.
- 3) β-talasemia mayor.
- 4) Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- 5) Anemia de Blackfan-Diamond.

MIR 05-06, 127; RC: 4



08.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Orientación

MIR

Lo más importante de este tema es que se sepa reconocer los síndromes en forma de caso clínico. También es conveniente conocer las diferencias entre los distintos tipos de síndrome mielodisplásico (SMD).

Aspectos esenciales

- 1 Hay que sospechar SMD ante un anciano con anemia y VCM normal o elevado.
- 2 La mayoría de los SMD son idiopáticos. El resto suele estar en relación con quimioterapia o radioterapia.
- 3 Clínicamente, producen citopenias (anemia, infección, hemorragia), pudiendo evolucionar hacia una leucemia aguda en las formas con exceso de blastos.
- 4 Las anemias que producen son hiporregenerativas (reticulopenia).
- 5 La médula ósea es hipercelular.
- 6 El trasplante de médula ósea no es posible en la mayoría de los casos, porque casi siempre se trata de ancianos.

8.1. Definición

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética, caracterizada por citopenia(s), displasia (o anomalía morfológica) en una o más líneas celulares, hematopoyesis ineficaz y un riesgo elevado de desarrollar una leucemia mieloide aguda.

8.2. Epidemiología

Se trata de procesos que son más frecuentes en varones y edades avanzadas (mediana 70 años).

8.3. Etiología

Primarios (o de novo)

En el 90% de los casos no existen factores etiológicos conocidos, siendo por tanto idiopáticos la mayoría de los casos.

Secundarios (de mal pronóstico)

En un 10% de los casos existen factores asociados:

- **Adquiridos.** Alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II (antraciclinas, mitoxantrona, etopósido), radiaciones o tóxicos como el benzol.

Preguntas

- MIR 03-04, 72
- MIR 01-02, 113
- MIR 00-01F, 115
- MIR 99-00, 21, 27, 28
- MIR 98-99, 118
- MIR 98-99F, 131

! RECUERDA

Las antraciclina, como la adriamicina, producen importante cardiotoxicidad.

- **Hereditarios.** Algunos trastornos hematológicos hereditarios como la anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Schachmann-Diamond y síndrome de Diamond-Blackfan se asocian también con un riesgo elevado de SMD.

8.4. Clínica (MIR 01-02, 113)

Generalmente son enfermedades que comienzan con un curso clínico indolente y progresivo. Típicamente aparece en personas de edad avanzada. Aparece VCM normal o aumentado, y una anemia progresiva que se caracteriza por ser refractaria a la mayoría de los tratamientos (MIR 99-00, 21) aunque puede presentarse como otra citopenia.

En fases avanzadas, además de la anemia, existen síntomas relacionados con las otras citopenias (menos frecuentes): infecciones derivadas de la leucopenia y trastornos de la hemostasia por la trombopenia. Las visceromegalias son infrecuentes.

Puede haber también sintomatología relacionada con acúmulo excesivo de hierro (hemosiderosis).

Hasta en un tercio de los casos, la clínica final es de leucemia aguda (metamorfosis blástica lenta), que habitualmente es del tipo leucemia aguda mieloblástica.

8.5. Diagnóstico

Debe sospecharse SMD en aquellos casos de anemias u otras citopenias inexplicadas que no responden al tratamiento.

También debe considerarse el diagnóstico del síndrome mielodisplásico del tipo anemia sideroblástica en aquellos casos en los que la anemia se acompaña de un exceso de hierro en sangre y un aumento de la saturación de transferrina.

! RECUERDA

Todo anciano con anemia macrocítica tiene SMD hasta que se demuestre lo contrario.

Sangre periférica

Como datos característicos, se encuentra (MIR 98-99, 118):

- Respecto a la serie roja, anemia normocítica o macrocítica, con reticulocitos disminuidos, o al menos, no elevados (MIR 99-00, 28), junto con alteraciones funcionales de dichos eritrocitos (trastornos enzimáticos del tipo de deficiencia de acetilcolinesterasa, que también se veían en la hemoglobinuria paroxística nocturna). En un tercio de los pacientes sólo hay anemia.
- Respecto a la serie blanca, se encuentra leucopenia, alteraciones en la morfología de los leucocitos (leucocitos hipogranulares o anomalía

de pseudopelger (Figura 19), déficit enzimáticos, como deficiencia de fosfatasa alcalina leucocitaria, y otras). Ocasionalmente puede haber leucocitosis, como ocurre en la leucemia mielomonocítica crónica.

! RECUERDA

En las anemias megaloblásticas, los leucocitos suelen ser hipersegmentados (al revés que en los SMD).

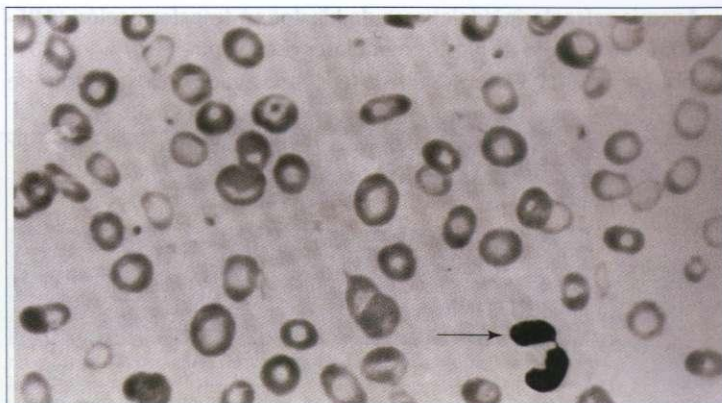


Figura 19. Neutrófilo hiposegmentado: anomalía pseudopelger

- En la serie plaquetaria, habitualmente hay trombopenia (MIR 03-04, 72) con anomalías morfológicas y funcionales de las mismas. Existe una variante de síndrome mielodisplásico, asociado a un trastorno citogenético que es la delección parcial del brazo largo del cromosoma 5 (síndrome 5q-), en donde existe habitualmente trombocitosis y tiene buen pronóstico.

Médula ósea

Se puede encontrar:

- Médula normocelular, hiper celular o hipocelular (relación con las aplasias), aunque habitualmente es hiper celular.
- Displasia de las tres series; es típico el hallazgo de micromegacariocitos. En el 5q- se observan megacariocitos hipobulados (MIR 98-99F, 131).
- En la anemia refractaria sideroblástica se producen trastornos en la biosíntesis del hemo y las porfirinas, lo que ocasiona un incremento en la captación celular de hierro y da lugar a precursores eritroides anormales en médula ósea, como son los sideroblastos en anillo, que se pueden observar con la tinción de Perls (MIR 00-01F, 115).
- Hasta en el 50% de los casos aparecen alteraciones citogenéticas (trisomía 7, trisomía 8) en la médula ósea, lo que confiere un mal pronóstico a la enfermedad.

8.6. Clasificación de los síndromes mielodisplásicos

Clasificación de la FAB (Tabla 11)

- **Anemia refractaria simple (AR).** Se trata de una alteración en la biosíntesis del hemo, que afecta casi exclusivamente a la serie roja. Blastos < 5%.

- **Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARS).** Esta enfermedad se considera cuando existe más de un 15% de precursores de la serie roja con hierro de depósito en forma anular alrededor del núcleo (sideroblasto en anillo). Se trata del síndrome mielodisplásico más benigno, y que afecta escasamente a otras series hematológicas.
- **Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB).** Existe en la médula ósea un porcentaje de blastos entre el 5% y el 20% de la celularidad (lo normal es que sea inferior al 5%).
- **Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREBt).** El porcentaje de blastos medulares oscila entre el 20% y el 30% (por encima del 30% se define la leucemia aguda en los criterios de la FAB).
- **Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).** Así denominada por existir una proliferación de la serie mieloide y monocitoide.

		Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Sideroblastos en anillo (%)	Displasias	Monocitos SP
FAB	AR	< 1	< 5	< 15	Sí	-
	ARS	< 1	< 5	≥ 15	Sí	-
	AREB	< 5	5-20	Indiferente	Sí	-
	AREBt	< 5	21-30	Indiferente	Sí	-
	LMMC	< 5	0-20	Indiferente	Sí	≥ 1x10 ⁹ /l

Tabla 11. Tipos de síndromes mielodisplásicos (clasificación de la FAB)

Clasificación de la OMS 2008

Las características generales de la clasificación de la OMS Se exponen a continuación (Tabla 12).

ENFERMEDAD	HALLAZGOS EN SANGRE	HALLAZGOS EN MÉDULA OSEA
Citopenias refractarias con displasia unilínea	<ul style="list-style-type: none"> • Unicitopenia o bicitopenia • No blastos o <1% 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia unilínea: ≥10% de las células de un linaje mieloide • < 5% blastos • < 15% de sideroblastos anillados
Anemia refractaria con sideroblastos anillados	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • No blastos 	<ul style="list-style-type: none"> • > 15% de sideroblastos anillados • Displasia solo eritroide • < 5% blastos
Citopenias refractarias con displasia multilineal	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenia(s) • No blastos o < 1% • No bastones de Auer • Monocitos < 109/l 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia ≥ 10% de las células de ≥ 2 linajes mieloides • < 5% blastos • No bastones de Auer • ± 15% de sideroblastos anillados
Anemia refractaria con exceso de blastos-1 (AREB-1)	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenia(s) • Blastos < 5% • No bastones de Auer • Monocitos < 109/l 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia unilínea o multilineal • 5-9% de blastos • No bastones de Auer
Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (AREB-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenia(s) • Blastos 5-19% • Bastones de Auer± • Monocitos < 109/l 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia unilínea o multilineal • 10-19% de blastos • Bastones de Auer±
Síndrome mielodisplásico clasificable	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenias • ≤ 1% blastos 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia < 10% de las células de ≥ 1 linajes mieloides • Anomalía citogenética representativa para el diagnóstico de SMD • < 5% de blastos
Síndrome mielodisplásico asociado a del(5q-)	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Recuento de plaquetas Normal o incrementado • No blastos o <1% 	<ul style="list-style-type: none"> • Megacariocitos hipolobulados normales o incrementados • < 5% de blastos • Del (5q) en ausencia de otras anomalías citogenéticas • No bastones de Auer

Tabla 12. Hallazgos en sangre y en médula ósea de los síndromes mielodisplásicos (clasificación de la OMS, 2008)

- Desaparece AREBt (por criterio diagnóstico de la OMS para leucemia aguda ≥ 20% de blastos en médula ósea) y la LMMC, que se considera una mielopatía clonal mixta (SMD/SMPC).
- Aparecen nuevas entidades como la citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM) y el síndrome 5q-.

8.7. Pronóstico

Las variedades de la anemia refractaria simple y la anemia refractaria con sideroblastos en anillo tienen un pronóstico de vida media entre 30 y 60 meses.

La anemia refractaria con exceso de blastos, de 12 a 15 meses; la leucemia mielomonocítica crónica, inferior a un año y la anemia refractaria con exceso de blastos en transformación presenta el peor pronóstico, con una vida media de escasos meses (MIR 99-00, 27).

Hay que tener en cuenta, además, que las leucemias agudas que proceden de síndromes hematológicos, tales como los síndromes mielodisplásicos u otras enfermedades, tienen un peor pronóstico que las leucemias que surgen *de novo*.

La citogenética también condiciona el pronóstico de la enfermedad; se definen tres categorías de riesgo en función de la citogenética:

- **Buen pronóstico:** cariotipo normal, delección aislada del brazo largo del cromosoma 5 del (5q), del (20q) aislada, y (-Y).
- **Mal pronóstico:** cariotipo complejo (≥ de tres anomalías citogenéticas), anomalías del Cr 7.
- **Pronóstico intermedio:** el resto de anomalías.

El índice pronóstico internacional utiliza el número de citopenias sanguíneas, el porcentaje medular de blastos y el cariotipo como valoración.



8.8. Tratamiento

No existe ningún tratamiento definitivo para esta enfermedad que no sea el trasplante alógeno de precursores hematopoyéticos que está indicado en pacientes jóvenes (< 60 años). Como habitualmente se trata de personas ancianas, el trasplante no está indicado en esta situación.

Otros tratamientos alternativos serían:

- Transfusiones asociadas a desferroxamina, para evitar el exceso de hierro (hematíes y plaquetas).
- En algunos casos excepcionales, existe respuesta a la vitamina B₆ (anemias denominadas sensibles a la piridoxina).
- También, excepcionalmente, existe respuesta a andrógenos o esteroides, ciclosporina o GAT en variantes hipoplásicas.
- Factores estimulantes de crecimiento de colonias granulocíticas y monocíticas (G-CSF) y eritropoyetina, útiles en algunos casos.
- 5-azacitidina.
- Quimioterapia tipo leucemia aguda mieloblástica.

Casos clínicos representativos

En un paciente de 75 años, sin antecedentes de interés, con anemia (Hb: 9 g/dl) macrocítica (VCM: 106 fl), reticulopenia (0,2%) y concentraciones séricas de vitamina B₁₂, ácido fólico y hormonas tiroideas dentro de límites normales, lo más indicado, entre lo siguiente, es realizar:

- 1) Gastroscofia con biopsia gástrica, para descartar anemia perniciosa.
- 2) Tratamiento oral con complejo multivitamínico, que incluya vitamina B₆ y control de la evolución clínica.
- 3) Tratamiento con esteroides por tratarse de una anemia hemolítica autoinmunitaria.
- 4) Examen morfológico de la médula ósea, para descartar síndrome mielodisplásico.
- 5) Estudio genético familiar, por tratarse de una β-talasemia.

MIR 99-00, 21; RC: 4

Un paciente de 65 años presenta palidez y disnea de esfuerzos. La analítica hematológica muestra: VCM 103 fl, Hb 10 g/dl, leucocitos 2.100/micro, plaquetas 150.000/m³. En el aspirado de médula ósea se observa hiper celularidad, algunos megacariocitos pequeños y 5% de blastos. ¿Qué diagnóstico sospecharía en primer lugar?

- 1) Leucemia mieloblástica aguda.
- 2) Anemia megaloblástica.
- 3) Leucemia mielode crónica.
- 4) Síndrome mielodisplásico.
- 5) Púrpura trombopénica idiopática.

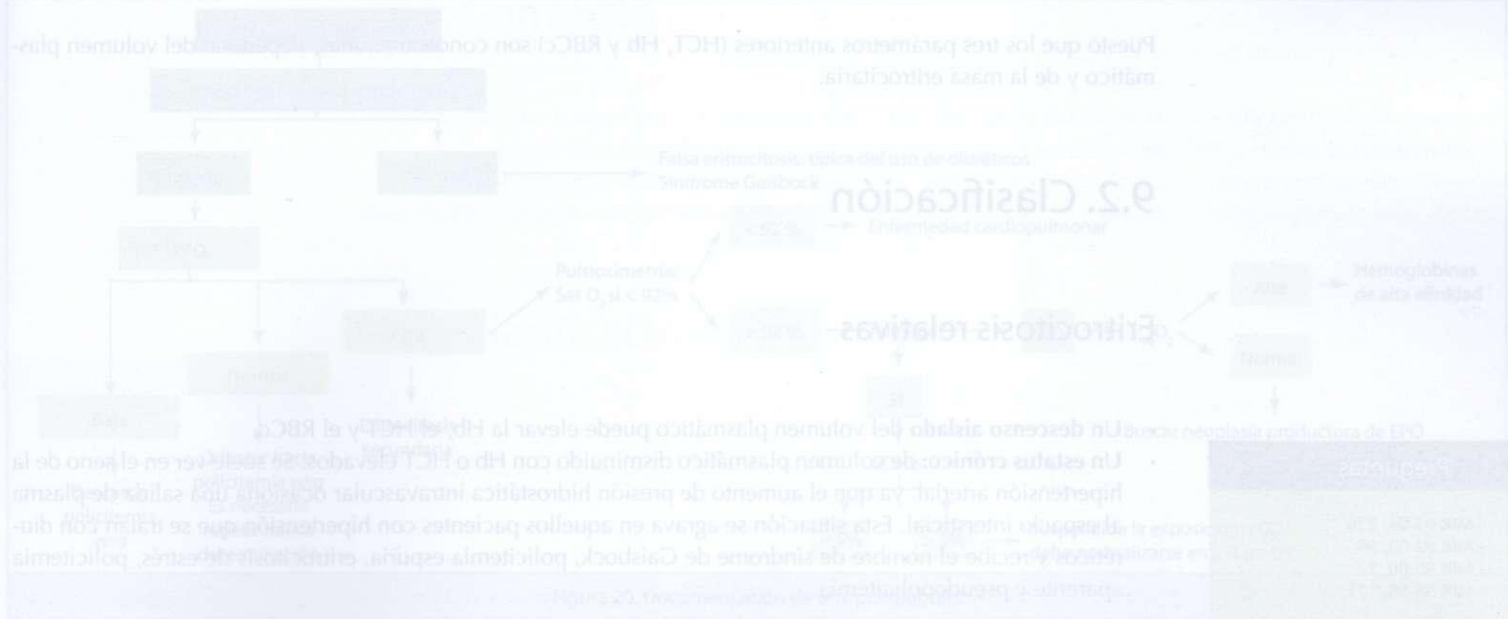
MIR 98-99F, 131; RC: 4

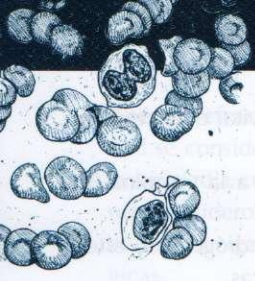
La documentación de la morfología que se refleja en la Figura 20.

El término policitemia se refiere a un aumento anormal de los eritrocitos y el hematócrito, que puede ser primario o secundario a un aumento de la producción de eritropoyetina.

Patológicas. Por aumento inapropiado de eritropoyetina:

- Neoplasias. La más frecuente es el hipernefroma o carcinoma de células renales. Otras neoplasias que pueden producir policitemia son el hemangioblastoma cerebeloso, el carcinoma de células renales, el carcinoma de células de ovario, el carcinoma de células de pulmón y el carcinoma de células de páncreas.
- Enfermedades renales. Poliquistosis, trasplante renal, insuficiencia renal crónica, síndrome de Orléans-Gibert.
- Hematocrito (HCT). Se sospecha policitemia cuando el HCT es > 48% en mujeres y > 52% en hombres.
- Hemoglobina (Hb). Se sospecha policitemia cuando Hb > 16 g/dl en mujeres y > 18 g/dl en hombres.
- Retículo de células rojas (RBCc): el parámetro menos usado para sugerir policitemia, puesto que en pacientes con talasemia menor puede existir un RBCc aumentado con HCT u Hb normales o bajas debido a la presencia de hemias microticas e hipocromicas.





09.

ERITROCITOSIS

8.7. Pronóstico

Orientación MIR

Hay que saber distinguir la policitemia vera (véase Capítulo 10) de otras poliglobulias.

Aspectos esenciales

- 1 Una verdadera poliglobulia se caracteriza por el aumento de la masa eritrocitaria.
- 2 La poliglobulia espuria produce un aumento del hematocrito por hemoconcentración, pero no es una verdadera poliglobulia.
- 3 La eritropoyetina se eleva en las poliglobulias secundarias, a diferencia de lo que ocurre en la policitemia vera.
- 4 La neoplasia que produce poliglobulia con más frecuencia es el hipernefroma, aunque también puede producir anemia, como otros muchos tumores.

9.1. Concepto

El término **poliglobulia** se refiere a un incremento de masa eritrocitaria, que habitualmente en clínica se puede estimar con gran precisión con el incremento del hematocrito.

La poliglobulia se sospecha en pacientes con resultado anormalmente elevado en uno de los siguientes parámetros:

- **Hematocrito (HCT).** Se sospecha poliglobulia cuando el HCT es $> 48\%$ en mujeres y $> 52\%$ en varones.
- **Concentración de hemoglobina (Hb).** Se sospecha poliglobulia cuando Hb $> 16,5$ g/dl en mujeres y $> 18,5$ g/dl en hombres.
- **Recuento de células rojas RBCc.** Es el parámetro menos usado para sugerir policitemia puesto que, por ejemplo, en pacientes con talasemia *minor* puede existir un RBCc aumentado con HCT o Hb normales o bajos debido a la presencia de hematíes microcíticos e hipocrómicos.

Puesto que los tres parámetros anteriores (HCT, Hb y RBCc) son concentraciones, dependen del volumen plasmático y de la masa eritrocitaria.

9.2. Clasificación

Eritrocitosis relativas

- **Un descenso aislado** del volumen plasmático puede elevar la Hb, el HCT y el RBCc.
- **Un estatus crónico:** de volumen plasmático disminuido con Hb o HCT elevados. Se suele ver en el seno de la hipertensión arterial, ya que el aumento de presión hidrostática intravascular ocasiona una salida de plasma al espacio intersticial. Esta situación se agrava en aquellos pacientes con hipertensión que se tratan con diuréticos y recibe el nombre de síndrome de Gaisbock, policitemia espuria, eritrocitosis de estrés, policitemia aparente y pseudopolicitemia.

? Preguntas

- MIR 03-04, 256
- MIR 02-03, 68
- MIR 99-00, 22
- MIR 98-99, 121

Eritrocitosis absolutas

Eritrocitosis primarias

Se deben a una mutación congénita o adquirida que conduce a anomalías de los progenitores eritroides no dependiente de eritropoyetina (EPO) (MIR 98-99, 121). Incluye la policitemia vera y otras variantes familiares poco frecuentes (mutaciones activadoras del receptor de eritropoyetina, policitemia de Chuvash, metahemoglobinemia, policitemia idiopática familiar, hemoglobinas de alta afinidad por el oxígeno, ausencia o disminución de la 3-2 DPG mutasa).

Eritrocitosis secundarias

Pueden ser congénitas o adquiridas. En ambas situaciones el incremento de la EPO sérica representa una respuesta a la hipoxia generalizada: EPOC, hemoglobinas de alta afinidad... En las últimas la EPO puede ser normal debido a que la respuesta normal de la EPO está inhibida por la elevada capacidad transportadora de oxígeno de estas hemoglobinas.

- **Fisiológicas.** Como ocurre en situaciones de hipoxemia arterial (saturación de oxihemoglobina inferior al 92%) tales como: EPOC, *shunt* cardíaco derecha-izquierda, SAOS, obesidad mórbida (síndrome de Pickwick), altitud, intoxicación crónica por CO, incluido el tabaco (el tabaco produce un aumento de la concentración de carboxihemoglobina (MIR 99-00, 22), que no es útil para el transporte de oxígeno, lo que ocasiona un aumento de la formación de eritropoyetina), o hemoglobinopatías con exceso de afinidad de hemoglobina por el oxígeno, lo que ocasiona, a su vez, también hipoxia tisular y aumento secundario de la eritropoyetina.
- **Patológicas.** Por aumento inapropiado de eritropoyetina:
 - Neoplasias. La más frecuente es el hipernefroma o carcinoma de célula renal (MIR 03-04, 256), seguido por el hepatocarcinoma y el hemangioblastoma cerebeloso. Mioma uterino, carcinoma de ovario, feocromocitoma, carcinoma adrenal o prostático son otras neoplasias relacionadas.
 - Enfermedades renales. Poliquistosis, hidronefrosis, trasplante renal, estenosis de arteria renal.
- **Miscelánea**
 - Andrógenos o esteroides anabolizantes (MIR 02-03, 68).
 - Inyección de EPO sintética.

Eritrocitosis combinadas

Los pacientes pueden tener un aumento de la masa eritrocitaria, así como un volumen plasmático reducido. Combinación frecuentemente observada en fumadores.

Policitemia inaparente

Si la masa eritrocitaria y volumen plasmático están igualmente incrementados, la Hb y el HCT permanecen normales y sólo se puede evidenciar por estudios de volúmenes sanguíneos.

9.3. Diagnóstico

Evaluación Inicial

- Una vez documentados un aumento de Hb y HCT, la determinación debería repetirse entre 6 y 14 meses puesto que algunos casos se resuelven espontáneamente.
- Descartar antecedentes familiares y personales que se relacionen con eritrocitosis.
- Complementar hemograma con otras pruebas complementarias: bioquímica sérica, sedimento de orina y Rx de tórax.

La documentación de la poliglobulia queda reflejada en la Figura 20.

9.4. Tratamiento

El tratamiento de la policitemia vera se estudiará en el Capítulo 10, *Síndromes mieloproliferativos crónicos*.

En el tratamiento de las poliglobulias secundarias lo fundamental son las sangrías, cuando el hematocrito se encuentra por encima del 55% en las mujeres, o 60% en los varones. Las sangrías son

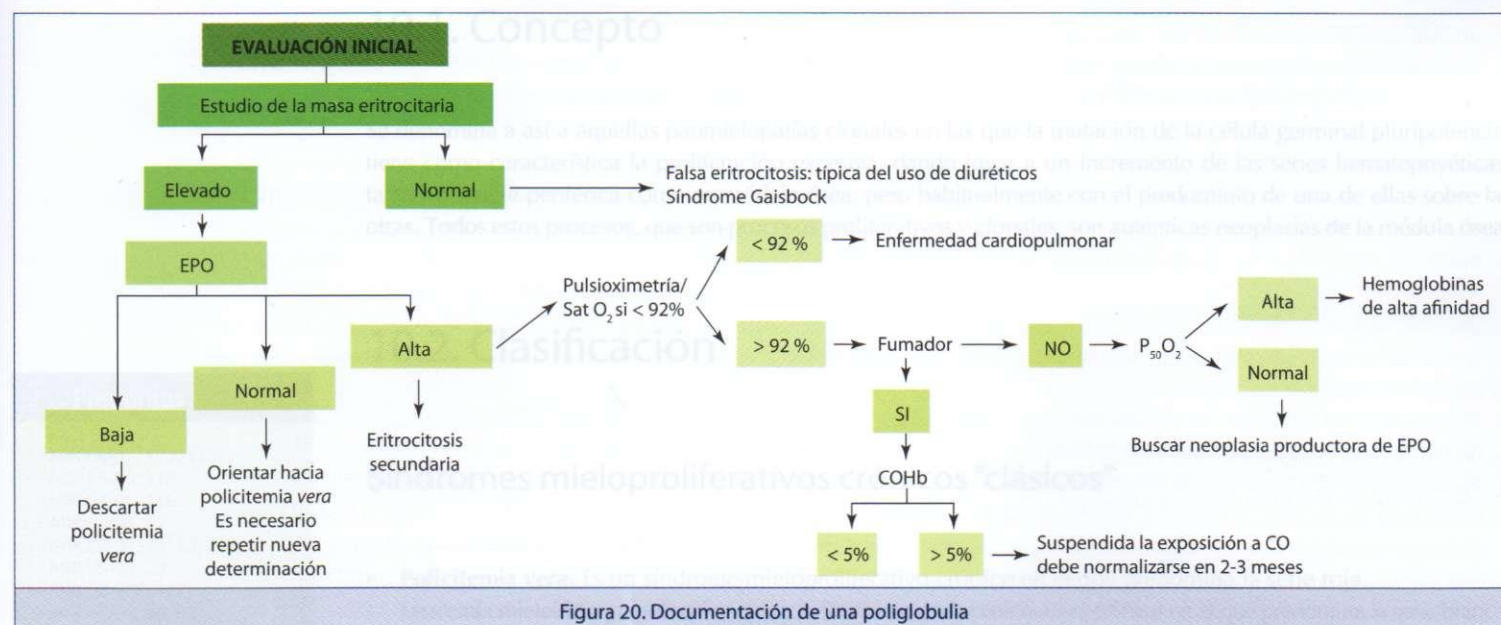
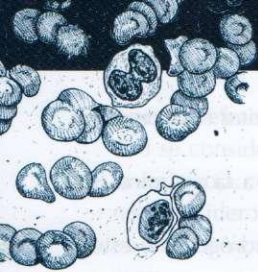


Figura 20. Documentación de una poliglobulia



09.

ERITROCITOSIS

8.7. Pronóstico

- **Buen pronóstico:** citogenética normal, delimitación intacta del brazo largo del cromosoma 5 del (5q), del (20q) aislado, y (Y).
- **Mal pronóstico:** cariotipo complejo (2 o más anomalías citogenéticas), anomalías del Cr 7.
- **Pronóstico intermedio:** el resto de anomalías.

Orientación MIR

Hay que saber distinguir la policitemia vera (véase Capítulo 10) de otras poliglobulias.

Aspectos esenciales

- 1 Una verdadera poliglobulia se caracteriza por el aumento de la masa eritrocitaria.
- 2 La poliglobulia espuria produce un aumento del hematocrito por hemoconcentración, pero no es una verdadera poliglobulia.
- 3 La eritropoyetina se eleva en las poliglobulias secundarias, a diferencia de lo que ocurre en la policitemia vera.
- 4 La neoplasia que produce poliglobulia con más frecuencia es el hipernefroma, aunque también puede producir anemia, como otros muchos tumores.

9.1. Concepto

Clasificación de la OMS 2008

Las características generales de la enfermedad se describen a continuación (Tabla 12).

El término **poliglobulia** se refiere a un incremento de masa eritrocitaria, que habitualmente en clínica se puede estimar con gran precisión con el incremento del hematocrito.

La poliglobulia se sospecha en pacientes con resultado anormalmente elevado en uno de los siguientes parámetros:

- **Hematocrito (HCT).** Se sospecha poliglobulia cuando el HCT es $> 48\%$ en mujeres y $> 52\%$ en varones.
- **Concentración de hemoglobina (Hb).** Se sospecha poliglobulia cuando Hb $> 16,5$ g/dl en mujeres y $> 18,5$ g/dl en hombres.
- **Recuento de células rojas RBCc.** Es el parámetro menos usado para sugerir policitemia puesto que, por ejemplo, en pacientes con talasemia *minor* puede existir un RBCc aumentado con HCT o Hb normales o bajos debido a la presencia de hematíes microcíticos e hipocrómicos.

Puesto que los tres parámetros anteriores (HCT, Hb y RBCc) son concentraciones, dependen del volumen plasmático y de la masa eritrocitaria.

9.2. Clasificación

Eritrocitosis relativas

- **Un descenso aislado** del volumen plasmático puede elevar la Hb, el HCT y el RBCc.
- **Un estatus crónico:** de volumen plasmático disminuido con Hb o HCT elevados. Se suele ver en el seno de la hipertensión arterial, ya que el aumento de presión hidrostática intravascular ocasiona una salida de plasma al espacio intersticial. Esta situación se agrava en aquellos pacientes con hipertensión que se tratan con diuréticos y recibe el nombre de síndrome de Gaisbock, policitemia espuria, eritrocitosis de estrés, policitemia aparente y pseudopolicitemia.

¿ Preguntas

- MIR 03-04, 256
- MIR 02-03, 68
- MIR 99-00, 22
- MIR 98-99, 121

Eritrocitosis absolutas

Eritrocitosis primarias

Se deben a una mutación congénita o adquirida que conduce a anomalías de los progenitores eritroides no dependiente de eritropoyetina (EPO) (MIR 98-99, 121). Incluye la policitemia vera y otras variantes familiares poco frecuentes (mutaciones activadoras del receptor de eritropoyetina, policitemia de Chuvash, metahemoglobinemia, policitemia idiopática familiar, hemoglobinas de alta afinidad por el oxígeno, ausencia o disminución de la 3-2 DPG mutasa).

Eritrocitosis secundarias

Pueden ser congénitas o adquiridas. En ambas situaciones el incremento de la EPO sérica representa una respuesta a la hipoxia generalizada: EPOC, hemoglobinas de alta afinidad... En las últimas la EPO puede ser normal debido a que la respuesta normal de la EPO está inhibida por la elevada capacidad transportadora de oxígeno de estas hemoglobinas.

- **Fisiológicas.** Como ocurre en situaciones de hipoxemia arterial (saturación de oxihemoglobina inferior al 92%) tales como: EPOC, *shunt* cardíaco derecha-izquierda, SAOS, obesidad mórbida (síndrome de Pickwick), altitud, intoxicación crónica por CO, incluido el tabaco (el tabaco produce un aumento de la concentración de carboxihemoglobina (MIR 99-00, 22), que no es útil para el transporte de oxígeno, lo que ocasiona un aumento de la formación de eritropoyetina), o hemoglobinopatías con exceso de afinidad de hemoglobina por el oxígeno, lo que ocasiona, a su vez, también hipoxia tisular y aumento secundario de la eritropoyetina.
- **Patológicas.** Por aumento inapropiado de eritropoyetina:
 - Neoplasias. La más frecuente es el hipernefroma o carcinoma de célula renal (MIR 03-04, 256), seguido por el hepatocarcinoma y el hemangioblastoma cerebeloso. Mioma uterino, carcinoma de ovario, feocromocitoma, carcinoma adrenal o prostático son otras neoplasias relacionadas.
 - Enfermedades renales. Poliquistosis, hidronefrosis, trasplante renal, estenosis de arteria renal.
- **Miscelánea**
 - Andrógenos o esteroides anabolizantes (MIR 02-03, 68).
 - Inyección de EPO sintética.

Eritrocitosis combinadas

Los pacientes pueden tener un aumento de la masa eritrocitaria, así como un volumen plasmático reducido. Combinación frecuentemente observada en fumadores.

Policitemia inaparente

Si la masa eritrocitaria y volumen plasmático están igualmente incrementados, la Hb y el HCT permanecen normales y sólo se puede evidenciar por estudios de volúmenes sanguíneos.

9.3. Diagnóstico

Evaluación Inicial

- Una vez documentados un aumento de Hb y HCT, la determinación debería repetirse entre 6 y 14 meses puesto que algunos casos se resuelven espontáneamente.
- Descartar antecedentes familiares y personales que se relacionen con eritrocitosis.
- Complementar hemograma con otras pruebas complementarias: bioquímica sérica, sedimento de orina y Rx de tórax.

La documentación de la poliglobulia queda reflejada en la Figura 20.

9.4. Tratamiento

El tratamiento de la policitemia vera se estudiará en el Capítulo 10, *Síndromes mieloproliferativos crónicos*.

En el tratamiento de las poliglobulias secundarias lo fundamental son las sangrías, cuando el hematocrito se encuentra por encima del 55% en las mujeres, o 60% en los varones. Las sangrías son

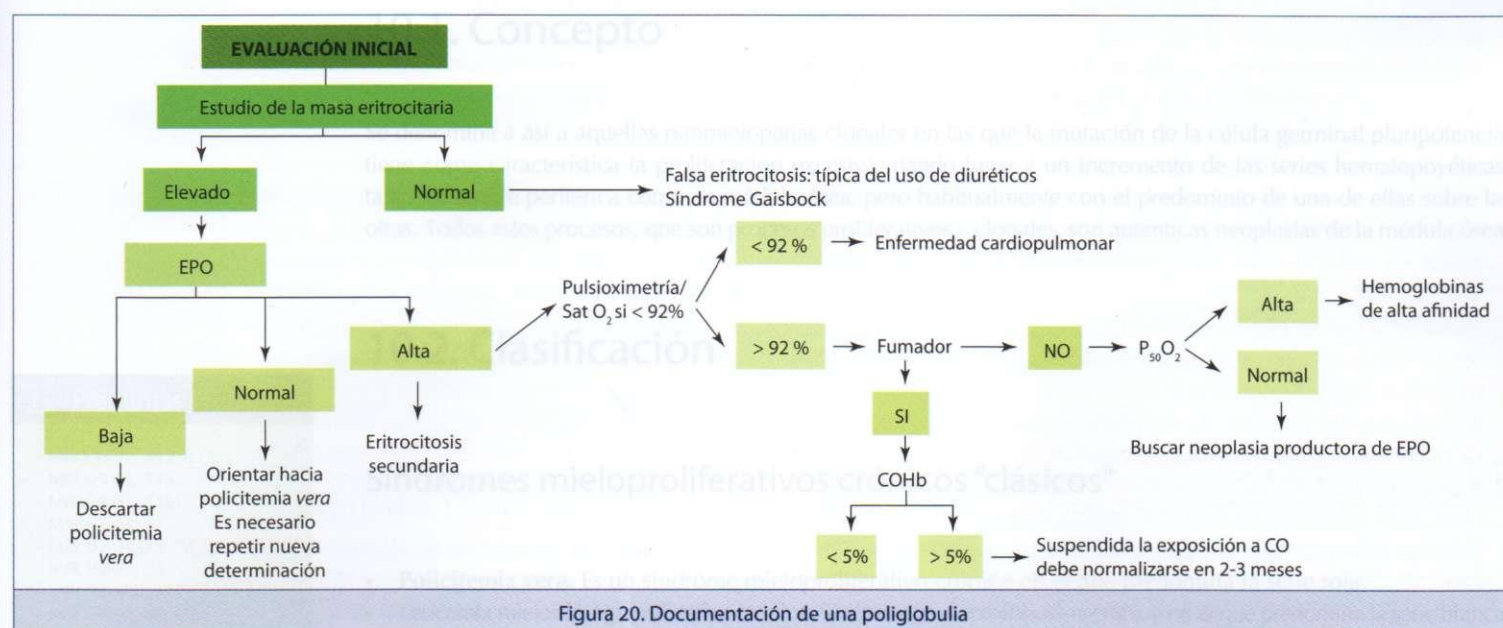


Figura 20. Documentación de una poliglobulia

necesarias para disminuir la hiperviscosidad sérica motivada por el

aumento de células rojas, lo que ocasiona trastornos circulatorios.

Casos clínicos representativos

En un hemograma rutinario de un paciente no fumador de 65 años, se obtienen los siguientes parámetros: concentración de hemoglobina 19 g/dl, valor hematocrito 55%. La masa eritrocitaria medida por dilución de hematíes marcados con Cr51 y los niveles de eritropoyetina sérica están elevados. La saturación arterial de oxígeno es del 95%. ¿Cuál, entre los siguientes, es el diagnóstico más probable?

- 1) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 2) Policitemia vera.
- 3) Policitemia espuria.
- 4) Carcinoma renal.
- 5) Carboxihemoglobinemia.

MIR 03-04, 256; RC: 4



10.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

Orientación MIR

Tema importante, fundamentalmente LMC y PV y diagnóstico diferencial con poliglobulias secundarias y menos TE. En webcast, valoración de conceptos básicos y prácticos sobre el tema.

Aspectos esenciales

- 1 Los síndromes mieloproliferativos son neoplasias mieloides clonales por mutación de la célula pluripotencial. En función de la célula predominante, existe la policitemia *vera* (eritrocitos), leucemia mieloide crónica (leucocitos), trombocitosis esencial (plaquetas) y mielofibrosis agnogénica (fibrosis medular con mieloptisis).
- 2 Hay que pensar en ellos ante un aumento de células sanguíneas maduras (como cualquier trastorno "crónico") y esplenomegalia.
- 3 Se deben a la mutación de tirosina-cinasas (*JAK2* en la policitemia *vera*, trombocitosis esencial y mielofibrosis agnogénica; P-210 dependiente del gen BCR/ABL en la leucemia mieloide crónica) que permiten proliferación y diferenciación clonal e impiden apoptosis.
- 4 La policitemia *vera* (PV) cursa con aumento de las tres series sanguíneas y esplenomegalia, SIN aumento de EPO, lo que te permite distinguirla de cualquier poliglobulia secundaria.
- 5 El tratamiento de elección de la PV son las sangrías. Se dará quimioterapia (IF- α en menores de 50 años e hidroxiaurea en mayores) ante casos mal controlados con sangrías o riesgo de trombosis, que es la principal causa de muerte.
- 6 El marcador más característico de la leucemia mieloide crónica (LMC) es el reordenamiento del gen BCR/ABL, en un 95% casos patente a través de la t(9; 22).
- 7 El hemograma de la LMC muestra incremento de células blancas en todas sus formas, alguna forma inmadura y blasto, con trombocitosis y anemia.
- 8 En la fase acelerada, aumenta la proliferación y las células inmaduras y blastos en sangre, siendo fase blástica cuando cumple criterios de leucemia aguda ($\geq 20\%$ blastos).
- 9 El mejor tratamiento es el trasplante alogénico, debido al efecto antileucémico del injerto; realizado en menores de 40 años. En los demás casos, el tratamiento es el mesilato de imatinib.
- 10 El diagnóstico de trombocitosis esencial se realiza por exclusión.
- 11 La mielofibrosis con metaplasia mieloide cursa con fibrosis de la médula ósea, provocando un patrón mieloptísico con emigración de las células hematopoyéticas a hígado y bazo.

10.1. Concepto

Se denomina a así a aquellas panmielopatías clonales en las que la mutación de la célula germinal pluripotencial tiene como característica la proliferación excesiva, dando lugar a un incremento de las series hematopoyéticas, tanto en sangre periférica como en médula ósea, pero habitualmente con el predominio de una de ellas sobre las otras. Todos estos procesos, que son procesos proliferativos y clonales, son auténticas neoplasias de la médula ósea.

10.2. Clasificación

Síndromes mieloproliferativos crónicos "clásicos"

- **Policitemia *vera***. Es un síndrome mieloproliferativo crónico en el que predomina la serie roja.
- **Leucemia mieloide o granulocítica crónica**. Síndrome mieloproliferativo crónico en el que predomina la serie blanca.

? Preguntas

- MIR 06-07, 112, 113
- MIR 05-06, 115
- MIR 04-05, 116
- MIR 03-04, 67
- MIR 02-03, 73, 74, 257
- MIR 99-00, 23
- MIR 98-99F, 127
- MIR 97-98, 89, 93

- **Trombocitemia esencial.** Síndrome mieloproliferativo crónico en el que predomina la serie megacariocítica-plaquetaria.
- **Mielofibrosis con metaplasia mieloide o mielofibrosis agnógena.** Síndrome mieloproliferativo crónico, con predominio de proceso formador de tejido fibroso colagénico.

Síndromes mieloproliferativos crónicos "no clásicos"

- **Leucemia neutrofílica crónica.** Predominan los granulocitos maduros.
- **Leucemia eosinofílica crónica** (sin otra indicación). Predominan los eosinófilos.
- **Mastocitosis sistémica.** Predomina la infiltración por mastocitos.
- **Síndromes mieloproliferativos crónicos inclasificables.**

10.3. Alteraciones genéticas recurrentes

- **Mutación (*JAK2V617F*) de la kinasa de tirosina JAK2.** En más del 95% de los casos de PV y en el 50-60% de TE y MF, se ha descrito una mutación del gen en el cromosoma de la tirosina-quinasa JAK2 en el cromosoma 9p que permite un incremento de la proliferación y diferenciación celular hematopoyética e inhibe la apoptosis, con formación espontánea de colonias eritroides (espontánea se refiere a que se produce en ausencia de EPO). También se ha descrito esta mutación en el 50% de los casos de Budd-Chiari idiopáticos (probablemente formas de SMPC ocultas), y rara vez en LAM (aunque provengan de un SMPC).
- **Gen de fusión BCR-ABL1** resultado de la t(9; 22) Cr Philadelphia. Presente entre el 90-95% de los casos de LMC. El cromosoma Philadelphia consiste en una translocación del material genético entre los cromosomas 9 y 22. Dicha translocación cromosómica da lugar a la unión del oncogén ABL del cromosoma 9 con el oncogén BCR del cromosoma 22, originando un híbrido anormal BCR/ABL, que es el causante de la enfermedad (MIR 02-03, 73), a través de la tirosina-quinasa P-210, que facilita la proliferación e inhibe la apoptosis celular (MIR 06-07, 113; MIR 05-06, 115). Este cromosoma Philadelphia aparece no solamente en las células precursoras de la serie blanca, sino también en precursores eritroides y megacariocitos y hasta en el 20% de los casos en linfocitos, fundamentalmente de la serie B (MIR 98-99F, 127). Durante la fase acelerada o blástica (que se tratará posteriormente), se conserva el cromosoma Philadelphia, pero aparecen otros trastornos cromosómicos con frecuencia.
- **Mutaciones del receptor de trombopoyetina (MPL).** En un 5-11% de pacientes con mielofibrosis y en más de un 9% de pacientes con trombocitemia esencial con la mutación *JAK2V617F*-negativa se ha observado mutación de MPL. La mutación MLP, presente en precursores hematopoyéticos y precursores megacariocíticos, induce el crecimiento celular independiente de citocinas e hipersensibilidad a la trombopoyetina.

10.4. Policitemia vera

Concepto

La policitemia vera es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por un aumento de la producción de las células rojas independientemente de los mecanismos que regulan la eritropoyesis normal.

Casi todos los pacientes son portadores de la mutación *JAK2V617F* u otra mutación de *JAK2* que favorezca la proliferación de granulocitos, megacariocitos y eritrocitos dando lugar a una situación de "panmielosis".

La diferencia fundamental con el resto de situaciones en las que se incrementan los glóbulos rojos (poliglobulia secundaria) es que en estas últimas entidades existe un exceso sanguíneo de eritropoyetina (MIR 99-00, 23).

La policitemia vera es un proceso trifásico con una primera fase en la que predomina una eritrocitosis moderada o *borderline*, una segunda fase en la que existe una marcada policitemia asociada a un aumento marcado de la masa eritrocitaria y una fase gastada o pospolicitémica en la que las citopenias se asocian a hematopoyesis ineficaz, fibrosis medular, hematopoyesis extramedular e hiperesplenismo. La historia natural de la enfermedad incluye evolución (en porcentajes bajos) a una fase mielodisplásica preleucémica o a LMA que puede incrementarse con el tratamiento citostático.

Epidemiología

Aparece habitualmente en varones de edad media y de causa desconocida, con una incidencia anual de 1-3 casos/100.000, similar a la TE.

Clínica

Fase prodrómica o prepolicitémica

Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar síntomas clínicos de policitemia con niveles de hemoglobina o volumen de células rojas no suficientemente elevado para establecer el diagnóstico.

Fase policitémica

Se caracteriza por signos y síntomas tales como la rubicundez cutánea o mucosa, cefalea, acúfenos, mareos, parestesias, trastornos neurológicos derivados de la dificultad de la circulación sanguínea en el cerebro, hiperviscosidad, trombosis, hemorragias (por alteración de la función plaquetaria por hiperviscosidad), síntomas de hipermetabolismo tales como la disminución de peso y la sudoración nocturna, hipersensibilidad ósea, prurito (por incremento de la secreción de histamina al incrementarse la cantidad de basófilos) e hipertensión arterial por el aumento de la viscosidad de la sangre. Como características propias de todos los síndromes mieloproliferativos, la policitemia vera suele cursar con esplenomegalia en el 75% de los casos (MIR 97-98, 89) y hepatomegalia, hasta en la tercera parte.

Como anomalías de laboratorio, se encontrará:

- Incremento del número de hematíes, disminución del volumen corpuscular medio (por disminución del hierro en cada hematíe).

- Respecto a la serie blanca, existe un incremento de leucocitos, fundamentalmente neutrófilos, que, a diferencia de la leucemia mieloide crónica, presentan un aumento de la fosfatasa alcalina leucocitaria.

RECUERDA
A diferencia de la PV, la HPN y la LMC presentan cifras disminuidas de fosfatasa alcalina leucocitaria.

- Existe una disminución de la eritropoyetina sérica y un aumento de la vitamina B₁₂ sérica (por el aumento de las transcobalaminas I y III derivadas de los neutrófilos).
- Hay también trombocitosis con alteración del funcionamiento plaquetario.
- En la médula ósea, se encontrará una hiperplasia de las tres series, predominantemente de la serie roja.
- Detección de *JAK2V617F* u otras mutaciones funcionalmente similares (*JAK2 Exon 12*).

Fase gastada o de fibrosis pospolicitémica

Se produce una disminución progresiva de proliferación clonal, lo que se traduce en una disminución progresiva del hematocrito, hasta incluso ocasionarse anemia, y una tendencia progresiva a la fibrosis medular. La transformación puede ocurrir de varios meses a varios años después del diagnóstico de policitemia vera.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de policitemia vera (MIR 97-98, 93) propuestos por la OMS 2008 están recogidos en la Tabla 13.

Pronóstico

Sin tratamiento, la vida media de los pacientes con policitemia vera es de un año y medio; con tratamiento, pueden llegar a vivir hasta 10 años. Se trata de una enfermedad incurable, a menos que se realice un trasplante de precursores hematopoyéticos, tratamiento por otra parte infrecuente.

La causa más frecuente de muerte en la policitemia vera son las trombosis (hasta un tercio de los casos de muerte son provocados por trombosis).

Tratamiento (Tabla 14)

- Pacientes con PV de bajo riesgo.** En estos casos la flebotomía (sangrías) son la base del tratamiento con el fin de alcanzar un hematocrito menor del 45% en hombres y menor del 42% en mujeres.
- Pacientes con PV de alto riesgo.** Deben recibir tratamiento mielosupresor, en ocasiones asociado con flebotomía. La hidroxiurea es el tratamiento de elección actual entre los citostáticos.
- Otros fármacos empleados en PV:**
 - Ácido acetilsalicílico (AAS):** a dosis bajas se usa en ambos grupos de riesgo ya que protege contra los eventos cardiovasculares asociados a la PV.
 - El interferón α :** es un agente no citotóxico preferible en pacientes menores de 50 años, mujeres en edad fértil y, puesto que no atraviesa la barrera placentaria, en situaciones que precisen citorreducción durante el embarazo.
 - El anagrelida:** se utiliza en el control del recuento plaquetario en pacientes refractarios o que toleran mal la hidroxiurea y la medicación antitrombótica.

CRITERIOS	POLICITEMIA VERA	TROMBOCITEMIA ESENCIAL	MIELOFIBROSIS PRIMARIA
Criterios mayores	1. Hb > 18,5 g/dl (H) > 16,5 g/dl (M)	1. Recuento plaquetario mantenido $\geq 450 \times 10^3$ /dl	1. Proliferación de megacariocitos y atipia acompañando a fibrosis reticulínica o colágena en MO
	O: Hb > percentil 99 para la edad sexo o altitud de residencia	2. Médula ósea con proliferación de los megacariocitos: aumentados en número, grandes y maduros. Aumento de otras series no significativo	O: En ausencia de fibrosis reticulínica, los cambios megacariocíticos deben estar acompañados por aumento de la celularidad medular, proliferación granulocítica y descenso de la eritropoyesis
	O: Hb 17 g/dl (H) o > 15 g/dl (M) si está asociado con un incremento basal de 2 g/dl no atribuible a la corrección de una ferropenia	3. No cumple los criterios de la OMS para PV, MFP, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide	2. No cumple los criterios de la OMS para LMC, PV, SMD u otra neoplasia mieloide
	O: Elevación de la masa eritrocitaria > 25% sobre el valor de la media	4. Presencia de <i>JAK2V617F</i> u otro marcador clonal	3. Presencia de <i>JAK2V617F</i> u otro marcador clonal
	2. Presencia de la mutación <i>JAK2 V617F</i> o similar	O: No evidencia de trombocitosis reactiva	O: No evidencia de fibrosis reactiva
Criterios menores	1. Médula ósea hipercelular y panmielosis		1. Leucoeritroblastosis
	2. EPO será baja		2. Aumento de la LDH sérica
	3. Crecimiento de colonias eritroides endógenas		3. Anemia
			4. Esplenomegalia palpable
Combinaciones para el diagnóstico	Los 2 criterios mayores + 1 criterio menor	Se deben cumplir los 4 criterios	Los 3 criterios mayores + 2 criterios menores
	El primer criterio mayor + 2 criterios menores		

Tabla 13. Criterios diagnósticos de la OMS, 2008, para los síndromes mieloproliferativos crónicos "clásicos" (MIR 97-98, 93)

CATEGORÍA DE RIESGO	FACTORES DE RIESGO	PV	TE
Bajo	Edad < 60 y no eventos cardiovasculares previos	Flebotomías + AAS a dosis bajas	Nada, o AAS a dosis bajas
Medio	Factores de riesgo cardiovascular		AAS a dosis bajas
Alto	Edad > 60 y eventos cardiovasculares previos	Mielosupresión y flebotomías	Mielosupresión
		AAS a dosis bajas	AAS a dosis bajas

Tabla 14. Tratamiento en función del riesgo para policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE)

10.5. Mielofibrosis primaria con metaplasia mieloide o mielofibrosis agnogénica

Concepto

Se trata de una panmielopatía clonal y, por tanto, de una mutación clonal en la célula germinal pluripotencial de la médula ósea, que se acompaña de mielofibrosis reactiva.

Etiopatogenia

Esta enfermedad se encuadra dentro de los síndromes mieloproliferativos crónicos, ya que el evento inicial en la enfermedad consiste en una proliferación de megacariocitos en la médula ósea, con su muerte intramedular y liberación local de varios factores estimuladores de los fibroblastos y, por tanto, de la formación de tejido fibroso (tales como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas). Por otra parte, la liberación de otras sustancias (tales como el factor plaquetario 4) impide la degradación del tejido conjuntivo, con la consiguiente fibrosis medular. Cuando la fibrosis medular es extensa, se produce la emigración de las células germinales pluripotenciales de la médula ósea, que ya no pueden vivir dentro de la médula y se dirigen a otros órganos que albergaron tejido hematopoyético en el desarrollo ontogénico, tales como el hígado y el bazo, donde se establecen formando colonias hemopoyéticas. Se trata del síndrome mieloproliferativo crónico más infrecuente de todos, y como el resto de procesos, suele tener una causa idiopática y aparecer en personas de edad media. En raras ocasiones tiene una transformación leucémica.

Clínica

La enfermedad cursa con síntomas progresivos de anemia e hipermetabolismo, visceromegalias progresivas (esplenomegalia casi siempre [MIR 02-03, 257] y hepatomegalia hasta en el 50% de los casos), lesiones óseas osteocondensantes por la fibrosis medular hasta en el 25 a 50% de los casos. Como consecuencia de la hepatomegalia se suele producir hipertensión portal, lo que ocasiona, a su vez, mayor esplenomegalia e hiperesplenismo.

Diagnóstico (véase Tabla 13)

- **Sangre periférica.** Dado que la enfermedad se caracteriza por una fibrosis medular y mieloptisis (ocupación de la médula normal), es característica la presencia en sangre periférica de la denominada reacción leucoeritroblástica (formas jóvenes de todas las series hematopoyéticas) y dacriocitos o hematíes en forma de lágrima.

El diagnóstico se confirma mediante el estudio de la médula ósea.

- **Médula ósea.** Presenta un aspirado seco, en virtud de la fibrosis medular y una biopsia (Figura 21) que pone de manifiesto la fibrosis tanto reticulínica como colagénica. Hasta en la mitad de los pacientes existen alteraciones citogenéticas, fundamentalmente de cromosomas 7, 8 y 9.

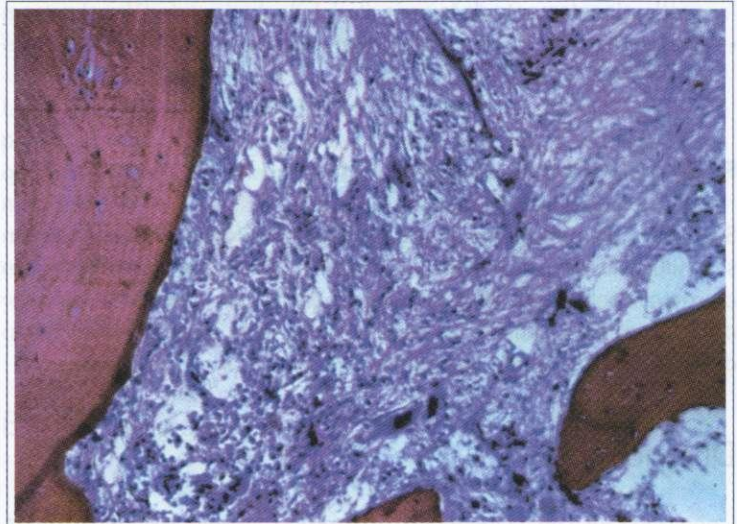


Figura 21. Mielofibrosis agnogénica: biopsia de médula ósea

Diagnóstico diferencial con otras mielofibrosis

Otros procesos, aparte de esta entidad, cursan con fibrosis medular importante. Entre los más frecuentes cabe destacar la llamada mielofibrosis aguda o leucemia aguda megacarioblástica (LAM-M7), la tricoleucemia o leucemia de células peludas, síndromes mieloproliferativos y linfoproliferativos (fundamentalmente la enfermedad de Hodgkin), metástasis medulares, tuberculosis, Paget óseo y mastocitosis.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento útil, excepto el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos en personas jóvenes.

En aquellos casos en los que no es posible hacer el trasplante alogénico de médula se aconsejan transfusiones y EPO, cuando se produce anemia grave, andrógenos y folato, que ocasionalmente pueden mejorar la anemia. En situaciones en las que la esplenomegalia es masiva o produce síntomas graves, se aconseja la esplenectomía. Hay que tener en cuenta que, tras la esplenectomía, la mayor masa hematopoyética queda albergada en el hígado, lo que ocasiona una hepatomegalia progresiva. En fase proliferativa, se emplea hidroxiurea, y en fase fibrótica se ha utilizado talidomida y esteroides o lenalidomida en pacientes

que tienen deleción (5q). No obstante la deleción (5q) es una anomalía poco frecuente en la mielofibrosis primaria.

10.6. Trombocitosis o trombocitemia esencial

Concepto

Se trata de un síndrome mieloproliferativo crónico, en el que predomina la proliferación megacariocítica-plaquetaria. Se trata de una enfermedad muy similar clínicamente a la policitemia vera.

Clínica

Más de la mitad de los pacientes están asintomáticos y la trombocitosis se descubre de manera ocasional.

En el resto de pacientes se manifiesta fundamentalmente por fenómenos hemorrágicos y/o trombóticos (la manifestación más frecuente de oclusión microvascular es un dolor urente en manos, pies y dedos, denominado eritromelalgia). Puede presentarse esplenomegalia, pero esta es menos frecuente que en otros síndromes mieloproliferativos crónicos, como consecuencia de infartos esplénicos de repetición por la trombocitosis. Excepcionalmente evoluciona hacia leucemia aguda.

Diagnóstico

Existen unos nuevos criterios diagnósticos de trombocitemia esencial propuestos por la OMS en 2008 (véase Tabla 13).

Tratamiento (Tabla 15)

- **Pacientes con TE de bajo riesgo.** Los pacientes de bajo riesgo, sin factores de riesgo vascular y menores de 60 años no precisan tratamiento. No hay consenso en usar AAS a dosis baja o no.
- **Pacientes con TE de alto riesgo.** Deben recibir tratamiento miosupresor hasta alcanzar un recuento plaquetario entre 400.000-450.000/dl. La hidroxiurea es el tratamiento de elección actual entre los citostáticos. AAS a dosis baja (excepto en trombocitosis extremas, ya que puede incrementar la tendencia al sangrado). Las indicaciones de interferón α y anagrelida son las mismas que en la PV.

CATEGORÍA DE RIESGO	EDAD > 60 AÑOS O HISTORIA DE TROMBOSIS	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR
Bajo	No	No
Intermedio	No	Sí
Alto	Sí	Irrelevante

Tabla 15. Estratificación del riesgo en PV y TE

10.7. Leucemia mieloide crónica (BCR/ABL1-positiva)

Concepto

Se trata de una neoplasia mieloproliferativa crónica, en la que predomina la proliferación de la serie mieloide.

Epidemiología

Aparece en personas de 50-60 años media con ligera predominancia en el género masculino.

Etiopatogenia

La leucemia mieloide crónica (LMC) está claramente relacionada con un marcador citogenético, el cromosoma Philadelphia, t(9;22) (MIR 06-07, 112; MIR 03-04, 67), que aparece hasta en el 95% de los casos.

Clínica

- Entre un 20-40% de pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico y se observa un aumento del recuento de leucocitos en un análisis de rutina.
- La sintomatología típica:
 - Hipermetabolismo: se presenta como astenia, pérdida de peso y sudoración nocturna.
 - Hepatoesplenomegalia: debido a la infiltración por granulocitos en distintos estadios de maduración.
 - Síndrome anémico progresivo.

Diagnóstico

- **Sangre periférica:**
 - Hemograma: se encuentra con incremento de los glóbulos blancos en todas sus etapas madurativas (promielocitos, mielocitos y metamielocitos, predominantemente, pero también eosinófilos, basófilos, algunos blastos e incluso monocitos). Respecto a la serie roja, suele existir una anemia normocítica normocrómica con un número no elevado de reticulocitos. La serie plaquetaria puede presentar desde trombopenia hasta trombocitosis.
 - Bioquímica: es característica la disminución de algunos enzimas de los neutrófilos, tales como la fosfatasa alcalina leucocitaria y la mieloperoxidasa o lactoferrina.

- **Médula ósea.** Citomorfología: característicamente es hiper celular, con un incremento de la relación mieloide/eritroide.
- **Citogenética.** Al diagnóstico, el 95% de los casos de LMC presentan la translocación característica (9;22) que puede ser diagnosticada por hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) que detectan la t(9;22), técnicas de PCR que detectan el gen de fusión (BCR/ABL1).

! RECUERDA

Pueden existir algunos blastos en sangre en leucemias agudas mieloide y linfóide, LMC y SMD con exceso de blastos (AREB) y leucemia mielomonocítica crónica.

Fases de la leucemia mieloide crónica (Tabla 16)

Se trata de una enfermedad bifásica o trifásica con una fase inicial crónica indolente seguida por una fase acelerada, una fase blástica o ambas simultáneamente.

- **Fase crónica:** muestra un aumento progresivo de la proliferación de serie blanca, acompañada de desdiferenciación, o aparición de células inmaduras en sangre periférica. Todo ello se acompaña de una anemia progresiva y hepatoesplenomegalia.
- **Fase acelerada:** existe un incremento llamativo de la hepatoesplenomegalia al mismo tiempo que infiltración de órganos por las células leucémicas y aumenta el porcentaje de células blásticas, tanto en la médula ósea como en la sangre periférica.
- **Fase blástica o fase de transformación a leucemia aguda:** definida cuando el porcentaje de blastos en médula ósea es superior al 20% ($\geq 15\%$ en sangre periférica). Durante la fase de transformación, que ocurre en el 80% de los pacientes, predomina la leucemia aguda de tipo no linfóide o mieloblástica. En un 25% de los casos, esta

	SP	1) Leucocitosis: 12-1.000x10 ⁹ /l 2) Ausencia de displasia 3) Blastos < 2% 4) Basofilia presente 5) Eosinofilia probable 6) Monocitos < 3% 7) Plaquetas: normales o aumentadas
FASE CRÓNICA	MO	1) Celularidad incrementada con proliferación granulocítica 2) Eosinofilia 3) Blastos < 5% $\geq 10\%$ indica progresión 4) Los precursores eritroides suelen estar reducidos en número y talla 5) Los megacariocitos son más pequeños de lo normal y tienen núcleo hipobulbado. 6) Un 40% de los pacientes pueden mostrar proliferación megacariocítica 7) Fibrosis reticulínica en el 30% de los casos
	Esplenomegalia	
FASE ACELERADA		1) SP: leucocitosis: > 10.000x10 ⁹ /l y/o persistencia de esplenomegalia que no responde a tratamiento 2) Trombocitosis persistente (> 1.000x10 ⁹ /l) no controlada por tratamiento 3) Trombocitopenia persistente (< 100x10 ⁹ /l) no relacionada con el tratamiento 4) Evolución citogenética después del cariotipo inicial al diagnóstico 5) 20% o más basófilos en la sangre periférica 6) 10-19% de mieloblastos en la sangre o MO
FASE BLÁSTICA		1) Blastos $\geq 20\%$ en SP o MO 2) Cuando hay una proliferación blástica extramedular, en un 70% es de linaje mieloide mientras que en un 20-30% el linaje es linfóide
Tabla 16. Fases de la leucemia mieloide crónica		

transformación puede ser en leucemia aguda linfoblástica. Presenta peor pronóstico que las leucemias agudas *de novo*. Aunque la fase blástica o transformación en leucemia aguda ocurre casi siempre en la médula ósea, excepcionalmente pueden malignizarse las células leucémicas localizadas en otros órganos, originándose tumores que reciben el nombre de sarcomas granulocíticos o cloromas.

Tratamiento

Es curativo el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, que presenta mejores resultados en los dos primeros años de enfermedad (MIR 02-03, 74); no se emplea en fase crónica aunque sí en fase acelerada. El imatinib es el tratamiento inicial de elección (MIR 04-05, 116). El mesilato de imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-cinasa que produce un elevado porcentaje de respuestas hematológicas y citogenéticas (87% de remisiones citogenéticas a los 5 años de terapia continuada, con una supervivencia global del 89%). El mecanismo de resistencia al imatinib suele ser la mutación en la cinasa. En estos casos se utilizan inhibidores más potentes como nilotinib y dasatinib.

El tratamiento de la fase blástica es habitualmente insatisfactorio, dado el mal pronóstico de la leucemia aguda. Esta fase blástica tiene peor pronóstico si es de tipo mieloblástico, mientras que si es de tipo linfoblástico, el pronóstico no es tan malo.

Factores pronósticos de la leucemia mieloide crónica

Son factores de peor pronóstico la edad avanzada, un recuento muy elevado de células blancas en sangre periférica, anemia grave, esplenomegalia gigante, alto porcentaje de blastos en médula y sangre, trombocitosis grave y aparición de nuevas alteraciones citogenéticas.

En la Tabla 17 se recoge un resumen con los aspectos más relevantes de los síndromes mieloproliferativos crónicos.

	PV	MF	TE	LMC
HEMATÍES	↑↑	↓	N	N o ↓
LEUCOCITOS	↑	↑ o ↓	N	↑↑↑
PLAQUETAS	↑	↑ o ↓	↑↑↑	↑ o ↓
FOSFATASA ALCALINA LEUCOCITARIA	↑↑	↑ o N	↑ o N	↓
FIBROSIS MO	±	+++	±	±
ESPLENOMEGALIA	+	+++	+	+++
CROMOSOMA PH	-	-	-	+
MUTACIÓN JAK2	+	+	+	+

Tabla 17. Síndromes mieloproliferativos crónicos



Casos clínicos representativos

Mujer de 58 años, previamente bien, que acude al médico por cefalea y mareos. Antecedentes personales y familiares sin interés. Exploración física: rubicundez facial, resto rigurosamente normal. Analítica: Hto 62%, leucocitos 13.000/microl. con fórmula normal; plaquetas 325.000/microl.; saturación arterial de oxígeno 95%; fosfatasa alcalina granulocítica 150 (sobre una puntuación máxima de 200; valor de referencia: 30 a 80); B₁₂ sérico 593 pg/ml (valores de referencia: 170 a 920 pg/ml); eritropoyetina sérica y urinaria, dentro de la normalidad. Rx tórax, TC craneal y ecografía abdominal: dentro de la normalidad. Masa eritrocitaria: 35 ml/kg. ¿Qué diagnóstico, de los siguientes, le parece más probable?

- 1) Eritrocitosis espuria.
- 2) Vértigo de Ménière.
- 3) Poliglobulia secundaria a hemangioma cerebeloso.
- 4) Policitemia vera.
- 5) Poliglobulia secundaria a hipernefroma.

MIR 97-98, 93; RC: 4

Un hombre de 60 años presenta molestias en hipocondrio izquierdo desde hace 5 meses. El hemograma muestra 50 x 10⁹ leucocitos/l con neutrofilia, basofilia, eosinofilia y presencia de formas inmaduras mieloides, hemoglobina 14 g/dl y 450 x 10⁹ plaquetas/l. En la exploración física destaca una esplenomegalia palpable a 4 cm del reborde costal. Indique cuál sería su actitud inicial:

- 1) Realizar TC abdominal en busca de adenopatías para estadificación.
- 2) Esplenectomía diagnóstica y terapéutica.
- 3) Realizar estudio citogenético y molecular para establecer el diagnóstico.
- 4) Iniciar quimioterapia intensiva de forma urgente.
- 5) Radioterapia esplénica.

MIR 03-04, 67; RC: 3

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Orientación

MIR

Tema muy importante y rentable que incluye la tricoleucemia, en especial hemograma y clínica. En webcast, existe una amplia y sencilla introducción conceptual de los síndromes linfoproliferativos y esquemas de aplicación práctica.

Aspectos esenciales

- 1 Hallazgo casual de linfocitosis sanguínea: hay que pensar en leucemia linfática crónica (LLC). Única enfermedad con células malignas en sangre sin síntomas.
- 2 La LLC es la leucemia crónica más frecuente en nuestro medio. Es una neoplasia de células B maduras inmunológicamente defectuosas (no Ig).
- 3 La LLC típicamente presenta manchas de Gumprecht y marcadores CD5, CD20 y CD21 positivos (marcadores célula B).
- 4 La disregulación inmunitaria conlleva inmunodeficiencia humoral y fenómenos autoinmunitarios (anemia hemolítica por anticuerpos calientes).
- 5 El curso de la enfermedad es la primera fase asintomática con linfocitosis sanguínea. Posteriormente aparecen adenopatías, hepatoesplenomegalia, anemia y trombopenia, por ocupación medular.
- 6 No precisa tratamiento en estadio asintomático. Si progresa o presenta síntomas fludarabina o cladribina
- 7 La tricoleucemia es una leucemia crónica B con linfocitos "peludos".
- 8 Su tinción típica es la fosfatasa ácida resistente al tartrato y marcador CD 25.

11.1. Concepto

Es una neoplasia monoclonal (MIR 98-99F, 125) de linfocitos, habitualmente B, funcionalmente incompetentes, con la vida media alargada que se van acumulando progresivamente. Su etiología es desconocida. En más del 95% de los casos los linfocitos de la leucemia linfática crónica tienen inmunofenotipo B, el inmunofenotipo T es poco frecuente (2-3%) por lo que, en general, al hablar de leucemia linfática crónica (LLC) se refiere a una neoplasia B. Presentan una menor concentración de inmunoglobulinas de superficie de lo normal y casi nunca secretan inmunoglobulina a la sangre. Por lo que, a pesar de que el paciente presenta una gran cantidad de linfocitos B, clínicamente se caracteriza por inmunodeficiencia humoral.

11.2. Epidemiología

Constituye aproximadamente el 25% de todas las leucemias, es la forma más frecuente de leucemia crónica en los países occidentales y la forma más frecuente de leucemia en ancianos. Habitualmente se manifiesta en personas con una mediana de edad al diagnóstico de 55 años, es más frecuente en hombres que en mujeres (1,7:1).

11.3. Clínica

- **Inicialmente:** los pacientes están asintomáticos y puede hacerse el diagnóstico por un hallazgo casual de linfocitosis en sangre periférica (MIR 99-00, 20; MIR 98-99F, 133).

? Preguntas

- MIR 04-05, 110, 115, 117
- MIR 02-03, 67
- MIR 01-02, 121
- MIR 00-01, 108
- MIR 00-01F, 112
- MIR 99-00, 20
- MIR 98-99F, 125, 133
- MIR 97-98, 260

- **Conforme progresa la enfermedad:** se producen síndrome anémico (por infiltración de la médula ósea [MO]), síntomas B (fiebre sin infección, pérdida de peso, sudoración nocturna), hepatoesplenomegalia e infiltración de órganos, fundamentalmente adenopatías (MIR 02-03, 67).
- **En enfermedad avanzada:** los pacientes desarrollan trombopenia e infecciones de repetición como consecuencia de la inmunodeficiencia humoral.

Ocasionalmente se puede encontrar anemias inmuno-hemolíticas o trombopenias autoinmunitarias, dado que la leucemia linfática crónica es un trastorno en el que aparecen con frecuencia fenómenos inmunológicos (MIR 00-01, 108; MIR 04-05, 110).

Manifestación de la inmunodeficiencia humoral es la hipogammaglobulinemia progresiva que presentan los pacientes (MIR 97-98, 260). Casi nunca aparecerá una gammapatía monoclonal en la sangre, ya que la célula de la que deriva la leucemia linfática crónica es una célula incapaz de secretar inmunoglobulinas al plasma.

A diferencia de la leucemia mieloide crónica, donde la fase de transformación es la regla, la transformación en la leucemia linfática crónica es poco habitual. La mayoría de los pacientes fallecen por el propio tumor y la situación de inmunodeficiencia humoral. En algunos casos, sin embargo, existe transformación de la leucemia linfática crónica en otra entidad, como linfoma de célula grande (linfoma de alta agresividad, generalmente inmunoblástico), situación que recibe el nombre de síndrome de Richter.

Otras transformaciones son la denominada leucemia prolinfocítica (la más frecuente), leucemia aguda linfoblástica y mieloma múltiple, estas dos últimas muy infrecuentes. La leucemia prolinfocítica suele ser más frecuente en personas ancianas, cursa con una gran esplenomegalia, con linfocitos de gran tamaño en sangre periférica y tiene peor pronóstico.

! RECUERDA

Aunque en otros procesos leucémicos crónicos pueden existir blastos en sangre (LMC y leucemia mielomonocítica crónica), la LLC JAMÁS tiene blastos en sangre (linfocitos maduros).

11.4. Diagnóstico

Se presenta como una leucocitosis con linfocitosis absoluta de pequeño tamaño y morfología normal.

Una característica citológica de las células de la leucemia linfática crónica es la presencia de las denominadas manchas de Gumprecht.

Criterios diagnósticos

- Linfocitosis absoluta en sangre periférica con recuentos linfocitarios de $15 \times 10^3/\text{dl}$ o mayores, con linfocitos morfológicamente maduros y mantenida en el tiempo al menos cuatro semanas.
- Al menos un 30% de linfocitos presentes en una médula ósea normocelular o hipercelular.
- Inmunofenotipo de célula B monoclonal expresado por la mayoría de la población de linfocitos en sangre periférica, con niveles bajos de inmunoglobulinas de superficie y que expresan CD5 (un marcador de célula T que se expresa de forma aberrante en los linfocitos B de la LLC).

Inmunofenotipo

Las células B de la LLC expresan habitualmente:

- **CD 5:** un marcador "pan-T" expresado de manera aberrante en los linfocitos B de la LLC. (Linfocitos T CD5+ también se observan en el linfoma del Manto).
- **CD 19:** un marcador "pan-B" puesto que se trata de células B.
- **CD 20:** marcador de célula madura B de manera débil.
- **CD 23:** marcador de activación.
- **Expresión débil de inmunoglobulinas de superficie:** habitualmente IgM o IgM + IgD que son de carácter monoclonal.
- **ZAP-70:** parte del receptor de célula T expresado aberrantemente en los linfocitos B de la LLC. Predice mal pronóstico.
- **CD 38:** se relaciona con la ausencia de mutación en la región variable de la cadena pesada de Ig (Ig VH) e indica mal pronóstico.

Citogenética

Desde el punto de vista genético, en los linfocitos leucémicos de la LLC no se observan mitosis *in vitro* y tienen escasa respuesta a mitógenos por lo que han sido estudiados genéticamente.

Mediante en estudio por hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), se han descrito aberraciones genéticas en el 80% de los casos. Las más frecuentes son:

- Deleción del brazo largo del cromosoma 13 (13q del): es la más frecuente (55%). Indica buen pronóstico.
- Deleción del brazo largo del cromosoma 11 (11q del): indica mal pronóstico.
- Deleción del brazo pequeño del cromosoma 17 (17p del), donde se localiza el gen de p53: predice refractariedad a los regímenes de poliquimioterapia estándar.

11.5. Estadificación de la leucemia linfática crónica (Tabla 18)

Se utilizan formas de estadificación específicas para esta enfermedad, de las que existen fundamentalmente dos (MIR 04-05, 117), basadas en la evolución natural de la enfermedad.

Clasificación de Rai

- **Estadio 0:** linfocitosis absoluta en sangre periférica y/o MO superior a $15.000/\text{mm}^3$.
- **Estadio I:** linfocitosis con adenopatías.
- **Estadio II:** linfocitosis más esplenomegalia y/o hepatomegalia (con o sin adenopatías).
- **Estadio III:** linfocitosis más anemia inferior a 11 g/dl de hemoglobina en varones y 10 g/dl en mujeres.
- **Estadio IV:** linfocitosis más trombopenia inferior a $100.000/\text{mm}^3$.

Rai 0 indica bajo riesgo, Rai I y II, riesgo intermedio y Rai III y IV, alto riesgo.

SISTEMA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA EN AÑOS
Clasificación de Rai		
0 (bajo riesgo)	<ul style="list-style-type: none"> · Linfocitosis en sangre · Linfocitosis en médula ósea 	> 10
I y II (riesgo intermedio)	<ul style="list-style-type: none"> · Linfadenopatías · Esplenomegalia · +/- Hepatomegalia 	7
III y IV (alto riesgo)	<ul style="list-style-type: none"> · Anemia · Trombocitopenia 	0,75-4
Estadificación de BINET		
A	<ul style="list-style-type: none"> · Menos de 3 áreas de adenopatías · No anemia · No trombocitopenia 	12
B	<ul style="list-style-type: none"> · Más de 3 áreas ganglionares · No anemia · No trombocitopenia 	7
C	<ul style="list-style-type: none"> · Hemoglobina < 10 g/dl · Plaquetas menores de 100.000 	2-4

Tabla 18. Clasificación de Rai y estadificación de Binet

Estadificación de Binet

- **Estadio A:** leucemia sin anemia ni trombopenia, y con menos de tres áreas linfoides afectadas.
- **Estadio B:** leucemia sin anemia ni trombopenia, pero con tres o más áreas linfoides afectadas.
- **Estadio C:** leucemia con anemia y/o trombopenia.

En esta última clasificación, el estadio A tiene un pronóstico de vida media superior a 10 años, el B de unos 7 años y el C de unos 2 años.

11.6. Tratamiento

En fase asintomática, es preferible la observación de los pacientes sin realizar tratamiento (MIR 00-01F, 112).

Para iniciar tratamiento debe existir enfermedad activa cumpliéndose al menos uno de los siguientes criterios:

- Evidencia de enfermedad medular progresiva.
- Esplenomegalia, progresiva o sintomática.
- Adenopatías masivas, progresivas o sintomáticas.
- Linfocitosis progresiva con aumento de más del 50% en dos meses o duplicación del número de linfocitos en menos de seis meses.
- Anemia autoinmunitaria y/o trombocitopenia que responde pobremente a corticoides.

Una vez activa la enfermedad, los regímenes que existen en la actualidad son:

- Regímenes en monoterapia: los regímenes de agentes quimioterápicos en monoterapia se utilizan en la actualidad en pacientes ancianos y con comorbilidades. El agente de elección es el clorambucilo por su bajo precio, baja toxicidad y que se puede

administrar por vía oral. Puede asociarse a corticoides si desarrollan procesos inmunológicos tales como anemia o trombopenia autoinmunitaria.

- Regímenes de poliquimioterapia: el régimen de elección en pacientes jóvenes es la poliquimioterapia con el esquema FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD 20).

Los pacientes con enfermedad sintomática y con del(17p) o mutaciones de p53 no responden bien a la fludarabina o FC (fludarabina, ciclofosfamida) y muestran una tasa de respuesta de aproximadamente el 50% al alemtuzumab (un anticuerpo monoclonal anti-CD 52) en monoterapia o terapia combinada, sin embargo, estas respuestas suelen tener corta duración. Por tanto, estos pacientes deben ser tratados dentro de protocolos experimentales y proponer un trasplante alogénico siempre que sea posible.

11.7. Tricoleucemia, leucemia de células peludas o reticuloendoteliosis leucémica

Es una forma especial de leucemia, habitualmente B, que presenta muchas características especiales. Desde el punto de vista morfológico, las células presentan unas proyecciones citoplásmicas en forma de pelos, que dan nombre a la entidad (célula peluda o tricoleucocito).

Desde el punto de vista citoquímico e inmunológico, las células presentan como característica la tinción para fosfatasa ácida resistente al tartrato y marcador CD 25. Desde el punto de vista clínico, se trata de personas de edad media que cursan con pancitopenia (a diferencia de la mayoría de las leucemias, que cursan con incremento de células sanguíneas), y esplenomegalia progresiva hasta hacerse masiva con escasas adenopatías (MIR 04-05, 115).

! RECUERDA

La tricoleucemia y el mieloma múltiple no presentan adenopatías, a diferencia de la LLC y EH (típico en su presentación).

El diagnóstico se basa en el estudio de la sangre periférica y de la médula ósea, teniendo en cuenta que el aspirado medular es seco, como consecuencia de la intensa fibrosis medular acompañante al tumor. Por este motivo, es imprescindible la realización de biopsia.

! RECUERDA

Ante esplenomegalias masivas con fibrosis medular, recuerda la metaplasia agnógena y tricoleucemia; la primera con reacción leucoeritroblástica, la segunda con pancitopenia.

Como características clínicas especiales, hay que recordar que hasta el 30% de los casos de tricoleucemia se asocian a una vasculitis, generalmente de tipo panarteritis nodosa, y que, como complicación infecciosa frecuente, aparece la neumonía por *Legionella*.

En la Tabla 19 aparecen las diferencias y similitudes que se pueden ver entre la tricoleucemia y la leucemia prolinfocítica.

	TRICOLEUCEMIA	LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA
Similitudes	<ul style="list-style-type: none"> · Pocas adenopatías · Esplenomegalia masiva 	
Diferencias	<ul style="list-style-type: none"> · Pancitopenia · CD 25+, FATR+ · Asocia PAN y <i>Legionella</i> 	<ul style="list-style-type: none"> · Hiperleucocitosis · Mal pronóstico · Pocas manchas de Gumprecht

Tabla 19. Diferencias entre tricoleucemia y leucemia prolinfocítica

Tratamiento

El tratamiento clásico ha sido la esplenectomía, ya que la mayor parte de la masa tumoral se encuentra en el bazo. Como tratamientos farmacológicos, se han utilizado interferón α y la pentostatina o desoxicofurmicina, que inducen remisiones completas (la pentostatina con más frecuencia que el interferón) y mejor aún, cladribina (2-clorodesoxiadenosina), fármaco de primera elección actualmente (MIR 01-02, 121), con más del 95% de remisiones completas.

Casos clínicos representativos

Paciente de 64 años, que acude a hematología enviado por su médico de cabecera por hallazgo, en un examen de empresa, de 62.000/ μ l leucocitos con 2% segmentados y 98% linfocitos de pequeño tamaño, núcleo redondeado y cromatina grumosa, sin nucléolos. Hb 12 g/dl, plaquetas 186.000/ μ l, reticulocitos 1,3%, test de antígeno directo negativo. El paciente no relataba sintomatología alguna, salvo migrañas habituales. La exploración física no reveló anomalías. Las pruebas bioquímicas básicas (incluyendo LDH) se encontraban en límites normales. Una Rx de tórax y ecografía abdominal no mostraban alteraciones significativas. En la biopsia de cresta ilíaca se observó infiltración difusa por linfocitos pequeños. En el medulograma existía una infiltración linfocítica del 56%, a expensas de células de similares características de las de sangre periférica (SP). El fenotipo inmunológico de los linfocitos

de SP era inmunoglobulinas débilmente + (cadenas μ y λ), CD19 +, CD5 +, FMC7 -, CD22 -. El cariotipo no mostró anomalías citogenéticas en las metafases estudiadas. ¿Cuál es el diagnóstico?

- 1) Leucemia prolinfocítica fenotipo B.
- 2) Tricoleucemia.
- 3) Leucemia linfocítica crónica fenotipo B.
- 4) Linfoma centrolinfocítico leucemizado.
- 5) Leucemia linfoblástica aguda.

MIR 98-99F, 133; RC: 3

12.3. Clasificación de las leucemias agudas

Desde el punto de vista morfológico, las leucemias agudas se clasifican en leucemias mieloblasticas y leucemias linfoblasticas. Las leucemias mieloblasticas se caracterizan por la presencia de blastos mieloides en la sangre periférica y en el médula ósea. Las leucemias linfoblasticas se caracterizan por la presencia de blastos linfocíticos en la sangre periférica y en el médula ósea.

La presencia de mieloperoxidasa positiva o hialina de Azur en los blastos es característica de las leucemias mieloblasticas. La presencia de hialina de Azur en los blastos es característica de las leucemias linfoblasticas.

Clasificación de las leucemias agudas mieloblasticas

Clasificación FAB/según criterios morfológicos e histoquímicos (Tabla 21)

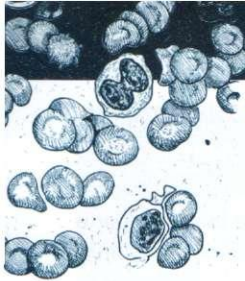
- M0: leucemia aguda mieloblastica sin diferenciación
- M1: leucemia aguda mieloblastica con diferenciación leve
- M2: leucemia aguda mieloblastica con diferenciación moderada
- M3: leucemia aguda mieloblastica con diferenciación avanzada

MARCADORES MIELOIDIC

- M0-M7
- CD13, CD14, CD15, CD16, CD18, CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD41, CD42, CD43, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD49, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CD60, CD61, CD62, CD63, CD64, CD65, CD66, CD67, CD68, CD69, CD70, CD71, CD72, CD73, CD74, CD75, CD76, CD77, CD78, CD79, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD86, CD87, CD88, CD89, CD90, CD91, CD92, CD93, CD94, CD95, CD96, CD97, CD98, CD99, CD100, CD101, CD102, CD103, CD104, CD105, CD106, CD107, CD108, CD109, CD110, CD111, CD112, CD113, CD114, CD115, CD116, CD117, CD118, CD119, CD120, CD121, CD122, CD123, CD124, CD125, CD126, CD127, CD128, CD129, CD130, CD131, CD132, CD133, CD134, CD135, CD136, CD137, CD138, CD139, CD140, CD141, CD142, CD143, CD144, CD145, CD146, CD147, CD148, CD149, CD150, CD151, CD152, CD153, CD154, CD155, CD156, CD157, CD158, CD159, CD160, CD161, CD162, CD163, CD164, CD165, CD166, CD167, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172, CD173, CD174, CD175, CD176, CD177, CD178, CD179, CD180, CD181, CD182, CD183, CD184, CD185, CD186, CD187, CD188, CD189, CD190, CD191, CD192, CD193, CD194, CD195, CD196, CD197, CD198, CD199, CD200, CD201, CD202, CD203, CD204, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209, CD210, CD211, CD212, CD213, CD214, CD215, CD216, CD217, CD218, CD219, CD220, CD221, CD222, CD223, CD224, CD225, CD226, CD227, CD228, CD229, CD230, CD231, CD232, CD233, CD234, CD235, CD236, CD237, CD238, CD239, CD240, CD241, CD242, CD243, CD244, CD245, CD246, CD247, CD248, CD249, CD250, CD251, CD252, CD253, CD254, CD255, CD256, CD257, CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD265, CD266, CD267, CD268, CD269, CD270, CD271, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD277, CD278, CD279, CD280, CD281, CD282, CD283, CD284, CD285, CD286, CD287, CD288, CD289, CD290, CD291, CD292, CD293, CD294, CD295, CD296, CD297, CD298, CD299, CD300, CD301, CD302, CD303, CD304, CD305, CD306, CD307, CD308, CD309, CD310, CD311, CD312, CD313, CD314, CD315, CD316, CD317, CD318, CD319, CD320, CD321, CD322, CD323, CD324, CD325, CD326, CD327, CD328, CD329, CD330, CD331, CD332, CD333, CD334, CD335, CD336, CD337, CD338, CD339, CD340, CD341, CD342, CD343, CD344, CD345, CD346, CD347, CD348, CD349, CD350, CD351, CD352, CD353, CD354, CD355, CD356, CD357, CD358, CD359, CD360, CD361, CD362, CD363, CD364, CD365, CD366, CD367, CD368, CD369, CD370, CD371, CD372, CD373, CD374, CD375, CD376, CD377, CD378, CD379, CD380, CD381, CD382, CD383, CD384, CD385, CD386, CD387, CD388, CD389, CD390, CD391, CD392, CD393, CD394, CD395, CD396, CD397, CD398, CD399, CD400, CD401, CD402, CD403, CD404, CD405, CD406, CD407, CD408, CD409, CD410, CD411, CD412, CD413, CD414, CD415, CD416, CD417, CD418, CD419, CD420, CD421, CD422, CD423, CD424, CD425, CD426, CD427, CD428, CD429, CD430, CD431, CD432, CD433, CD434, CD435, CD436, CD437, CD438, CD439, CD440, CD441, CD442, CD443, CD444, CD445, CD446, CD447, CD448, CD449, CD450, CD451, CD452, CD453, CD454, CD455, CD456, CD457, CD458, CD459, CD460, CD461, CD462, CD463, CD464, CD465, CD466, CD467, CD468, CD469, CD470, CD471, CD472, CD473, CD474, CD475, CD476, CD477, CD478, CD479, CD480, CD481, CD482, CD483, CD484, CD485, CD486, CD487, CD488, CD489, CD490, CD491, CD492, CD493, CD494, CD495, CD496, CD497, CD498, CD499, CD500, CD501, CD502, CD503, CD504, CD505, CD506, CD507, CD508, CD509, CD510, CD511, CD512, CD513, CD514, CD515, CD516, CD517, CD518, CD519, CD520, CD521, CD522, CD523, CD524, CD525, CD526, CD527, CD528, CD529, CD530, CD531, CD532, CD533, CD534, CD535, CD536, CD537, CD538, CD539, CD540, CD541, CD542, CD543, CD544, CD545, CD546, CD547, CD548, CD549, CD550, CD551, CD552, CD553, CD554, CD555, CD556, CD557, CD558, CD559, CD560, CD561, CD562, CD563, CD564, CD565, CD566, CD567, CD568, CD569, CD570, CD571, CD572, CD573, CD574, CD575, CD576, CD577, CD578, CD579, CD580, CD581, CD582, CD583, CD584, CD585, CD586, CD587, CD588, CD589, CD590, CD591, CD592, CD593, CD594, CD595, CD596, CD597, CD598, CD599, CD600, CD601, CD602, CD603, CD604, CD605, CD606, CD607, CD608, CD609, CD610, CD611, CD612, CD613, CD614, CD615, CD616, CD617, CD618, CD619, CD620, CD621, CD622, CD623, CD624, CD625, CD626, CD627, CD628, CD629, CD630, CD631, CD632, CD633, CD634, CD635, CD636, CD637, CD638, CD639, CD640, CD641, CD642, CD643, CD644, CD645, CD646, CD647, CD648, CD649, CD650, CD651, CD652, CD653, CD654, CD655, CD656, CD657, CD658, CD659, CD660, CD661, CD662, CD663, CD664, CD665, CD666, CD667, CD668, CD669, CD670, CD671, CD672, CD673, CD674, CD675, CD676, CD677, CD678, CD679, CD680, CD681, CD682, CD683, CD684, CD685, CD686, CD687, CD688, CD689, CD690, CD691, CD692, CD693, CD694, CD695, CD696, CD697, CD698, CD699, CD700, CD701, CD702, CD703, CD704, CD705, CD706, CD707, CD708, CD709, CD710, CD711, CD712, CD713, CD714, CD715, CD716, CD717, CD718, CD719, CD720, CD721, CD722, CD723, CD724, CD725, CD726, CD727, CD728, CD729, CD730, CD731, CD732, CD733, CD734, CD735, CD736, CD737, CD738, CD739, CD740, CD741, CD742, CD743, CD744, CD745, CD746, CD747, CD748, CD749, CD750, CD751, CD752, CD753, CD754, CD755, CD756, CD757, CD758, CD759, CD760, CD761, CD762, CD763, CD764, CD765, CD766, CD767, CD768, CD769, CD770, CD771, CD772, CD773, CD774, CD775, CD776, CD777, CD778, CD779, CD780, CD781, CD782, CD783, CD784, CD785, CD786, CD787, CD788, CD789, CD790, CD791, CD792, CD793, CD794, CD795, CD796, CD797, CD798, CD799, CD800, CD801, CD802, CD803, CD804, CD805, CD806, CD807, CD808, CD809, CD810, CD811, CD812, CD813, CD814, CD815, CD816, CD817, CD818, CD819, CD820, CD821, CD822, CD823, CD824, CD825, CD826, CD827, CD828, CD829, CD830, CD831, CD832, CD833, CD834, CD835, CD836, CD837, CD838, CD839, CD840, CD841, CD842, CD843, CD844, CD845, CD846, CD847, CD848, CD849, CD850, CD851, CD852, CD853, CD854, CD855, CD856, CD857, CD858, CD859, CD860, CD861, CD862, CD863, CD864, CD865, CD866, CD867, CD868, CD869, CD870, CD871, CD872, CD873, CD874, CD875, CD876, CD877, CD878, CD879, CD880, CD881, CD882, CD883, CD884, CD885, CD886, CD887, CD888, CD889, CD890, CD891, CD892, CD893, CD894, CD895, CD896, CD897, CD898, CD899, CD900, CD901, CD902, CD903, CD904, CD905, CD906, CD907, CD908, CD909, CD910, CD911, CD912, CD913, CD914, CD915, CD916, CD917, CD918, CD919, CD920, CD921, CD922, CD923, CD924, CD925, CD926, CD927, CD928, CD929, CD930, CD931, CD932, CD933, CD934, CD935, CD936, CD937, CD938, CD939, CD940, CD941, CD942, CD943, CD944, CD945, CD946, CD947, CD948, CD949, CD950, CD951, CD952, CD953, CD954, CD955, CD956, CD957, CD958, CD959, CD960, CD961, CD962, CD963, CD964, CD965, CD966, CD967, CD968, CD969, CD970, CD971, CD972, CD973, CD974, CD975, CD976, CD977, CD978, CD979, CD980, CD981, CD982, CD983, CD984, CD985, CD986, CD987, CD988, CD989, CD990, CD991, CD992, CD993, CD994, CD995, CD996, CD997, CD998, CD999, CD1000.

MARCADORES DE CELULA PLASMATICA

- CD138, CD139, CD140, CD141, CD142, CD143, CD144, CD145, CD146, CD147, CD148, CD149, CD150, CD151, CD152, CD153, CD154, CD155, CD156, CD157, CD158, CD159, CD160, CD161, CD162, CD163, CD164, CD165, CD166, CD167, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172, CD173, CD174, CD175, CD176, CD177, CD178, CD179, CD180, CD181, CD182, CD183, CD184, CD185, CD186, CD187, CD188, CD189, CD190, CD191, CD192, CD193, CD194, CD195, CD196, CD197, CD198, CD199, CD200, CD201, CD202, CD203, CD204, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209, CD210, CD211, CD212, CD213, CD214, CD215, CD216, CD217, CD218, CD219, CD220, CD221, CD222, CD223, CD224, CD225, CD226, CD227, CD228, CD229, CD230, CD231, CD232, CD233, CD234, CD235, CD236, CD237, CD238, CD239, CD240, CD241, CD242, CD243, CD244, CD245, CD246, CD247, CD248, CD249, CD250, CD251, CD252, CD253, CD254, CD255, CD256, CD257, CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD265, CD266, CD267, CD268, CD269, CD270, CD271, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD277, CD278, CD279, CD280, CD281, CD282, CD283, CD284, CD285, CD286, CD287, CD288, CD289, CD290, CD291, CD292, CD293, CD294, CD295, CD296, CD297, CD298, CD299, CD300, CD301, CD302, CD303, CD304, CD305, CD306, CD307, CD308, CD309, CD310, CD311, CD312, CD313, CD314, CD315, CD316, CD317, CD318, CD319, CD320, CD321, CD322, CD323, CD324, CD325, CD326, CD327, CD328, CD329, CD330, CD331, CD332, CD333, CD334, CD335, CD336, CD337, CD338, CD339, CD340, CD341, CD342, CD343, CD344, CD345, CD346, CD347, CD348, CD349, CD350, CD351, CD352, CD353, CD354, CD355, CD356, CD357, CD358, CD359, CD360, CD361, CD362, CD363, CD364, CD365, CD366, CD367, CD368, CD369, CD370, CD371, CD372, CD373, CD374, CD375, CD376, CD377, CD378, CD379, CD380, CD381, CD382, CD383, CD384, CD385, CD386, CD387, CD388, CD389, CD390, CD391, CD392, CD393, CD394, CD395, CD396, CD397, CD398, CD399, CD400, CD401, CD402, CD403, CD404, CD405, CD406, CD407, CD408, CD409, CD410, CD411, CD412, CD413, CD414, CD415, CD416, CD417, CD418, CD419, CD420, CD421, CD422, CD423, CD424, CD425, CD426, CD427, CD428, CD429, CD430, CD431, CD432, CD433, CD434, CD435, CD436, CD437, CD438, CD439, CD440, CD441, CD442, CD443, CD444, CD445, CD446, CD447, CD448, CD449, CD450, CD451, CD452, CD453, CD454, CD455, CD456, CD457, CD458, CD459, CD460, CD461, CD462, CD463, CD464, CD465, CD466, CD467, CD468, CD469, CD470, CD471, CD472, CD473, CD474, CD475, CD476, CD477, CD478, CD479, CD480, CD481, CD482, CD483, CD484, CD485, CD486, CD487, CD488, CD489, CD490, CD491, CD492, CD493, CD494, CD495, CD496, CD497, CD498, CD499, CD500, CD501, CD502, CD503, CD504, CD505, CD506, CD507, CD508, CD509, CD510, CD511, CD512, CD513, CD514, CD515, CD516, CD517, CD518, CD519, CD520, CD521, CD522, CD523, CD524, CD525, CD526, CD527, CD528, CD529, CD530, CD531, CD532, CD533, CD534, CD535, CD536, CD537, CD538, CD539, CD540, CD541, CD542, CD543, CD544, CD545, CD546, CD547, CD548, CD549, CD550, CD551, CD552, CD553, CD554, CD555, CD556, CD557, CD558, CD559, CD560, CD561, CD562, CD563, CD564, CD565, CD566, CD567, CD568, CD569, CD570, CD571, CD572, CD573, CD574, CD575, CD576, CD577, CD578, CD579, CD580, CD581, CD582, CD583, CD584, CD585, CD586, CD587, CD588, CD589, CD590, CD591, CD592, CD593, CD594, CD595, CD596, CD597, CD598, CD599, CD600, CD601, CD602, CD603, CD604, CD605, CD606, CD607, CD608, CD609, CD610, CD611, CD612, CD613, CD614, CD615, CD616, CD617, CD618, CD619, CD620, CD621, CD622, CD623, CD624, CD625, CD626, CD627, CD628, CD629, CD630, CD631, CD632, CD633, CD634, CD635, CD636, CD637, CD638, CD639, CD640, CD641, CD642, CD643, CD644, CD645, CD646, CD647, CD648, CD649, CD650, CD651, CD652, CD653, CD654, CD655, CD656, CD657, CD658, CD659, CD660, CD661, CD662, CD663, CD664, CD665, CD666, CD667, CD668, CD669, CD670, CD671, CD672, CD673, CD674, CD675, CD676, CD677, CD678, CD679, CD680, CD681, CD682, CD683, CD684, CD685, CD686, CD687, CD688, CD689, CD690, CD691, CD692, CD693, CD694, CD695, CD696, CD697, CD698, CD699, CD700, CD701, CD702, CD703, CD704, CD705, CD706, CD707, CD708, CD709, CD710, CD711, CD712, CD713, CD714, CD715, CD716, CD717, CD718, CD719, CD720, CD721, CD722, CD723, CD724, CD725, CD726, CD727, CD728, CD729, CD730, CD731, CD732, CD733, CD734, CD735, CD736, CD737, CD738, CD739, CD740, CD741, CD742, CD743, CD744, CD745, CD746, CD747, CD748, CD749, CD750, CD751, CD752, CD753, CD754, CD755, CD756, CD757, CD758, CD759, CD760, CD761, CD762, CD763, CD764, CD765, CD766, CD767, CD768, CD769, CD770, CD771, CD772, CD773, CD774, CD775, CD776, CD777, CD778, CD779, CD780, CD781, CD782, CD783, CD784, CD785, CD786, CD787, CD788, CD789, CD790, CD791, CD792, CD793, CD794, CD795, CD796, CD797, CD798, CD799, CD800, CD801, CD802, CD803, CD804, CD805, CD806, CD807, CD808, CD809, CD810, CD811, CD812, CD813, CD814, CD815, CD816, CD817, CD818, CD819, CD820, CD821, CD822, CD823, CD824, CD825, CD826, CD827, CD828, CD829, CD830, CD831, CD832, CD833, CD834, CD835, CD836, CD837, CD838, CD839, CD840, CD841, CD842, CD843, CD844, CD845, CD846, CD847, CD848, CD849, CD850, CD851, CD852, CD853, CD854, CD855, CD856, CD857, CD858, CD859, CD860, CD861, CD862, CD863, CD864, CD865, CD866, CD867, CD868, CD869, CD870, CD871, CD872, CD873, CD874, CD875, CD876, CD877, CD878, CD879, CD880, CD881, CD882, CD883, CD884, CD885, CD886, CD887, CD888, CD889, CD890, CD891, CD892, CD893, CD894, CD895, CD896, CD897, CD898, CD899, CD900, CD901, CD902, CD903, CD904, CD905, CD906, CD907, CD908, CD909, CD910, CD911, CD912, CD913, CD914, CD915, CD916, CD917, CD918, CD919, CD920, CD921, CD922, CD923, CD924, CD925, CD926, CD927, CD928, CD929, CD930, CD931, CD932, CD933, CD934, CD935, CD936, CD937, CD938, CD939, CD940, CD941, CD942, CD943, CD944, CD945, CD946, CD947, CD948, CD949, CD950, CD951, CD952, CD953, CD954, CD955, CD956, CD957, CD958, CD959, CD960, CD961, CD962, CD963, CD964, CD965, CD966, CD967, CD968, CD969, CD970, CD971, CD972, CD973, CD974, CD975, CD976, CD977, CD978, CD979, CD980, CD981, CD982, CD983, CD984, CD985, CD986, CD987, CD988, CD989, CD990, CD991, CD992, CD993, CD994, CD995, CD996, CD997, CD998, CD999, CD1000.



12.

LEUCEMIAS AGUDAS

Orientación

MIR

Tema complejo, donde lo más rentable es el tratamiento de la leucemia promielocítica, clínica y factores pronósticos. En webcast existe un resumen práctico y conceptual del tema, y también esquemas sobre hemogramas en leucemias agudas y crónicas.

Aspectos esenciales

- 1 Las leucemias agudas son neoplasias cuyo origen es la célula hematopoyética de la médula ósea, incapaz de madurar. Por ello, se definen por una proporción de blastos en médula al menos del 20%.
- 2 Según la célula de origen, se dividen en mieloides (LAM), generalmente de peor pronóstico; y linfoides (LAL).
- 3 Su etiología es idiopática; un 10% de LAM son secundarias a QT y radiación. Hay que recordar que algunos síndromes como el Down, Fanconi, implican riesgo superior.
- 4 El mecanismo subyacente más frecuente es la translocación cromosómica con activación de protooncogenes asociados (véase Tabla 21).
- 5 En el hemograma se observa la presencia de citopenias de células maduras (anemia, neutropenia, trombopenia).
- 6 ¡CUIDADO! Los recuentos de leucocitos pueden ser variables, desde leucocitosis a leucopenia (10% leucemias aleucémicas).
- 7 En el hemograma, puede observarse un porcentaje variable de blastos, siendo diagnóstico $\geq 20\%$ blastos (indica que en la médula es igual o mayor).
- 8 La clínica viene dada por las citopenias (anemia, infecciones, hemorragias) y por la infiltración tisular de los blastos (organomegalias, disfunción orgánica).
- 9 El tratamiento es trasplante alogénico de P.H. en formas de mal pronóstico (efecto antileucémico del injerto) y QT en el resto. El principal factor pronóstico es la respuesta al mismo.
- 10 Otros factores pronósticos son edad, citogenética, masa tumoral y formas secundarias.
- 11 No se puede olvidar la leucemia promielocítica M3, t(15,17) gen PML/RAR y su tratamiento con ácido transretinoico (ATRA), mejor que el trasplante (leucemia de buen pronóstico). Es conveniente recordar su asociación con CID.
- 12 Las leucemias monocíticas M4, M5 y linfoides son muy invasivas. M4 y M5 infiltran piel y encías. Las linfoides: bazo, hígado, timo (LALT) y testículos. Todas pueden invadir SNC, de ahí la neuroprofilaxis desde el inicio del tratamiento.

Son enfermedades clonales malignas de las células hematopoyéticas de la médula ósea caracterizadas por la presencia de blastos, que sustituyen progresivamente el tejido hematopoyético normal, por lo que ocasionan un descenso progresivo de las células normales de las tres series hematopoyéticas (serie roja, leucocitaria y plaquetaria).

Esta panmielopatía se caracteriza por la aparición de una alteración clonal de los progenitores hemopoyéticos que les confiere, por un lado, ventaja proliferativa o de supervivencia por distintos mecanismos y, por otro lado, incapacidad para la diferenciación hemopoyética normal, con la consiguiente persistencia de estadios inmaduros en forma de blastos.

Se considera diagnóstico de leucemia aguda la presencia de al menos 20% de blastos en médula ósea o sangre periférica.

12.1. Etiología

- Radiación ionizante: tratamientos previos con radioterapia.
- Factores genéticos: gemelos univitelinos (20% de posibilidad en otro gemelo).
 - Inestabilidad cromosómica: anemia de Fanconi, ataxia-telangiectasia, neurofibromatosis.

? Preguntas

- MIR 09-10, 108
- MIR 06-07, 112
- MIR 05-06, 114, 116
- MIR 04-05, 119
- MIR 03-04, 69, 71
- MIR 01-02, 110
- MIR 00-01, 106
- MIR 00-01F, 114
- MIR 99-00, 17
- MIR 98-99, 94, 120, 125
- MIR 98-99F, 132
- MIR 97-98, 94, 248

- Síndrome de Down: incrementa el riesgo de leucemias agudas de 10 a 20 veces respecto a la población normal.
- Factores químicos (MIR 06-07, 112):
 - Sustancias químicas: benceno, cloranfenicol.
 - Tratamientos previos con quimioterapia: agentes alquilantes (por ej., ciclofosfamida, melfalán, busulfano, clorambucilo), inhibidores de topoisomerasa (antraciclinas).
- Evolución clonal de enfermedades hematológicas previas como síndromes mielodisplásicos, síndromes mieloproliferativos crónicos, síndromes mixtos mielodisplásicos/mieloproliferativos, anemia aplásica.
- Retrovirus: HTLV-1 se asocia con leucemia/linfoma T del adulto.

12.2. Incidencia

Las leucemias agudas constituyen el 3% de las neoplasias y el 50% de todas las leucemias. La leucemia aguda linfoblástica es la leucemia más frecuente en la población pediátrica, con un pico de incidencia entre los 2 y 3 años. La leucemia aguda mieloblástica, sin embargo, es una enfermedad de adultos, con una edad media al diagnóstico alrededor de 60 años, y cuya frecuencia aumenta con la edad. Dentro de las leucemias linfoblásticas, más del 80-85% son de estirpe B.

12.3. Clasificación de las leucemias agudas

Desde el punto de vista etiológico, las leucemias agudas se clasifican en leucemias *de novo* y leucemias secundarias (tratamiento quimioterápico/radioterápico previo o evolución clonal de otra enfermedad hematológica).

Según la línea hematopoyética de origen las leucemias se subdividen en:

- **Leucemias agudas mieloblásticas o no linfoides** (serie roja o eritroide, serie leucocitaria o granulomonocítica y serie plaquetaria). La presencia de mieloperoxidasa positiva o bastones de Auer en las células son diagnósticos de estirpe mieloides, aunque no todas las leucemias agudas mieloblásticas tengan esta característica.
- **Leucemias agudas linfoblásticas** (línea linfocito B o T)

Véase la Tabla 20 para los principales marcadores inmunofenotípicos de cada línea.

Clasificación de las leucemias agudas mieloblásticas

Clasificación FAB/según criterios morfológicos histoquímicos (Tabla 21)

- **M0:** leucemia aguda mieloblástica mínimamente diferenciada.
- **M1:** leucemia aguda mieloblástica con escasa maduración.
- **M2:** leucemia aguda mieloblástica con maduración.
- **M3:** leucemia aguda promielocítica.

- **M4:** leucemia aguda mielomonocítica. Variante con eosinofilia M4Eo.
- **M5:** leucemia aguda monoblástica. M5a sin diferenciación y M5b con diferenciación monocítica.
- **M6:** eritroleucemia.
- **M7:** leucemia aguda megacarioblástica.

Los cuerpos o bastones de Auer son especialmente frecuentes en las variantes M2 y M3, y menos en la M1.

MARCADORES DE LÍNEA (DIAGNÓSTICO INICIAL DE LÍNEA EN LEUCEMIAS)	
MPO (mieloperoxidasa)	Línea mieloides
CD3 citoplasmático	Línea linfocito T
CD19, CD22 citoplasmático	Línea linfocito B
MARCADORES INMADUROS (DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA)	
TdT+	LAL B y LAL T
CD34+	LAL B y LAL T / LAM
MARCADORES LINFOIDES T/LINFOPROLIFERATIVOS T	
CD2, 3, 5, 7	<ul style="list-style-type: none"> · Células linfocitos T/Linfomas T ocasionalmente pierden la expresión de alguno de ellos · Hay que recordar que CD5 se expresa de forma aberrante en dos procesos B: leucemia linfática crónica y linfoma del manto
CD4	T cooperador
CD8	T supresor
MARCADORES LINFOIDES B/LINFOPROLIFERATIVOS B	
CD19, 20, 22	<ul style="list-style-type: none"> · Células linfocitos B/Síndromes linfoproliferativos B · CD20 implica linfocito B maduro
CD23	Leucemia linfática crónica
CD103/CD11c/CD25	Tricoleucemia
FMC-7; CD79b	Síndromes linfoproliferativos B; hay que recordar que son negativos en LLC-B
CD10	LAL-B común o CALLA+ y linfoma folicular
CD30	Linfoma de Hodgkin (también CD15+) y linfoma anaplásico Alk+
MARCADORES NATURAL KILLER/CITOTÓXICOS	
CD16/CD56/CD57	Células normales y procesos linfoproliferativos NK/citotóxicos
MARCADORES MIELOIDES	
CD117+	Marcador inmaduro. LAM M0, M1, M2, M3
CD13, CD33	Todas las variantes de LAM
CD15	Marcador mieloides granulomonocítico maduro LAM M2, M4, M5
CD11b, CD14	Marcador monocítico maduro LAM M4, M5
Glicoforina	Marcador eritroide LAM M6
CD41, 42a, 61	Marcador megacariocítico LAM M7
MARCADORES DE CÉLULA PLASMÁTICA	
CD38+, CD138+	Mieloma múltiple y linfoma linfoplasmocitoide
LAM: leucemia aguda mieloides; LAL: leucemia aguda linfocito	
Tabla 20. Marcadores en los síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos	

Clasificación OMS/añade criterios citogenéticos y clínicos con significación pronóstica

LAM con alteraciones genéticas recurrentes

- LAM con translocaciones/inversiones balanceadas:

- Las más importantes:
 - > LAM con t(8;21) (proteína AML/ETO)
 - > LAM con inv(16) o t(16;16) (proteína CBFβ-MYH11)
 - > Leucemia promielocítica aguda con t(15;17) (proteína PML-RARA)
- Otras:
 - > LAM con t(9;11)
 - > LAM con t(6;9)
 - > LAM con inv(3) o t(3;3)
 - > LAM megacarioblástica con t(1;22)
- LAM con mutaciones génicas NPM/CEBPA (categoría provisional).

LAM con displasia multilineal, bien secundaria a síndromes mielodisplásicos (SMD) o mixtos mieloproliferativos/mielodisplásicos (SMP/SMD), o bien sin antecedentes.

LAM y SMD o SMP/SMD secundarios a tratamiento. Incluye cualquier neoplasia mioleide secundaria a tratamiento quimioterápico o radioterápico.

LAM no incluida en otras categorías. Incluye las variantes descritas en la clasificación FAB que no entran en otras categorías:

- LAM mínimamente diferenciada.
- LAM sin maduración.
- LAM con maduración.
- LAM mielomonocítica.
- LAM monoblástica y leucemia monolítica.
- Leucemia aguda eritroide.
- Leucemia aguda megacarioblástica.
- Leucemia aguda basofílica.
- Panmielosis aguda con mielofibrosis.

Sarcoma granulocítico

Proliferaciones mieloides asociadas a síndrome de Down

Leucemia de células dendríticas plasmacitoides

Clasificación de las leucemias agudas linfoblásticas

Clasificación morfológica (Tabla 21)

- **L1:** leucemia aguda de blastos pequeños.
- **L2:** leucemia aguda de blastos grandes.
- **L3:** Leucemia aguda tipo Burkitt, con citoplasma vacuolado (Figura 22) y típica imagen histológica en cielo estrellado.

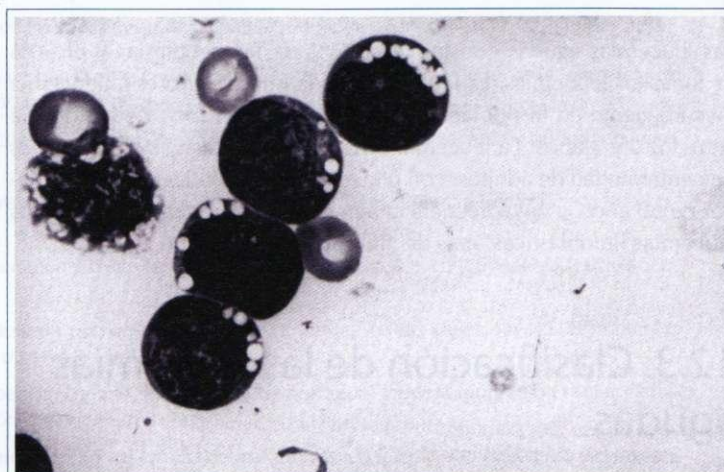


Figura 22. Leucemia aguda linfoblástica tipo Burkitt (vacuolas)

	SUBTIPO LA	%	B. AUER	MPO	ESTERASAS	PAS	CITOMETRÍA DE FLUJO	ALT. CITOGENÉTICAS MÁS FRECUENTES	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
LAM	M0 LAM mínimamente diferenciada	3-5%					CD34++CD117++CD13+CD33+		
	M1 LAM con escasa maduración	15-20%	+	+			CD34++CD117++CD13+CD33+		
	M2 LAM con maduración	25-30%	++	++			CD34+/-, CD117+, CD13+, CD33+, CD15+	t(8;21) AML1/ETO	
	M3 LAM promielocítica	10-15%	+++	+++			CD34-, HLA-DR-, CD117+, CD13+, CD33++	t(15;17) PML/RAR	CID
	M4 LAM mielomonocítica	20-30%	+	+	+++		CD13+, CD33+, CD15+, CD14+, CD11b+	Inv(16), t(16;16)	Infiltración piel, encías y SNC
	M5 LAM monoblástica	2-9%			+++		CD13+, CD33+, CD15+, CD14+, CD11b+	Reordenamiento MLL(11q23)	Infiltración piel, encías y SNC CID
	M6 Eritroleucemia	3-5%				+++	Glicoforina+	Cariotipo complejo	
M7 LAM megacarioblástica	3-5%				++	CD41+, CD42a+, CD61+	t(1;22)	Fibrosis médula ósea	
LAL	L1 Blastos pequeños	75%				+++	LAL pro-B, común, pre-B	t(9;22)BCR/ABL	Adenopatías, hepatoesplenomegalia
	L2 Blastos grandes	20%				+++	LAL pro-B, común, pre-B	t(9;22)BCR/ABL	Infiltración SNC y testicular
	L3 Burkitt	5%					LAL madura	t(8;14)	Masa mediastínica (LAL-T)

Tabla 21. Características de las leucemias agudas

Clasificación inmunológica (Tabla 22)

Según la existencia de determinados marcadores inmunológicos que definen la línea linfóide o, dicho de otra forma, el estadio madurativo de origen, las leucemias agudas linfoblásticas se subdividen en los siguientes grupos:

- **Inmunofenotipo B/leucemia linfoblástica B** (definido por los marcadores CD79a citoplasmático, CD22 citoplasmático, CD19 positivos).
 - **LALB1, pre-B o pro-B.** Leucemia aguda linfoblástica de precursor B precoz. Se caracteriza por la positividad de marcadores inmaduros (TdT+ y CD34+) y negatividad de marcadores maduros (CD20-) positiva. Es CD10 negativa.
 - **LALB2.** Leucemia aguda linfoblástica B común. Se caracteriza por tener además positividad para el marcador CALLA o CD10.
 - **LALB3.** Leucemia aguda linfoblástica pre-B. Sus células presentan, por su estadio algo mayor de maduración, cadenas pesadas de las inmunoglobulinas intracitoplasmáticas, que son negativas en los estadios anteriores.
 - **LALB4 o leucemia aguda linfoblástica B madura o tipo Burkitt.** El rasgo distintivo es que los blastos tienen, debido a su madurez, inmunoglobulinas de superficie positivas. Además, son negativas para TdT, a diferencia del resto de variantes de inmunofenotipo B. Son positivas también para los marcadores más maduros (por ej., CD20+).
La LAL B1, B2 y B3 según la clasificación inmunológica pueden corresponder a variantes morfológicas L1 o L2, mientras que la LALB4 o madura o tipo Burkitt se corresponde siempre con la variedad morfológica L3.

- **Inmunofenotipo T/leucemia linfoblástica T** (definido por el marcador CD3 citoplasmático+).
Son TdT positivas y se corresponden con las formas L1 y L2. También presenta cuatro variantes: LALT1 o pro-T, LALT2 o pre-T, LALT3 o cortical y LALT4 o madura.

Dentro de las leucemias agudas mieloblásticas, las más frecuentes son la M1, M2, M3, M4 y la M5, con frecuencias similares. Dentro de las leucemias linfoblásticas, las más frecuentes son la L1 en niños y la L2 en adultos, y la menos frecuente la L3.

12.4. Características citológicas e histoquímicas

Respecto a las características citológicas hay que recordar que los blastos mieloides en general se caracterizan por tener granulación y bastones de Auer en las variedades M1, M2, M3 y M4. Los blastos linfóides, por el contrario, no tienen granulación y según su tamaño y vacuoli-

zación dividen las leucemias linfoblásticas en L1 (blasto pequeño), L2 (blasto intermedio o grande) y L3 (blasto con abundante vacuolización e imagen histológica en cielo estrellado).

Cada variante de leucemia tiene unas características citoquímicas propias, útiles para el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, las tinciones de mieloperoxidasa y Sudán negro son propias de las variantes M1, M2 y M3, la esterasa inespecífica de las variantes con componente monocítico M4 y M5, la tinción de PAS es más característica de las leucemias agudas linfoblásticas y la eritroleucemia, y la fosfatasa ácida de la M5 y LAL-T. Las vacuolas de la L3 o Burkitt son Oil Red positivas.

12.5. Alteraciones citogenéticas en leucemias agudas

Hasta en el 80% de los casos se pueden objetivar alteraciones cromosómicas en las leucemias agudas, y lo más frecuente son las translocaciones que provocan activación de protooncogenes (MIR 03-04, 71).

Leucemia aguda mieloblástica

Las translocaciones más características de las LAM son: t(8;21), propia de la leucemia aguda mieloblástica M2 (MIR 98-99, 125), t(15;17), propia de la leucemia aguda promielocítica M3, y que afecta a los genes PML y RAR (MIR 05-06, 114) y la inv(16) de la LAM-M4 con eosinofilia. Todas ellas son de buen pronóstico.

Otro tipo de alteraciones genéticas presentes en las LAM que han cobrado importancia en los últimos años son las mutaciones génicas. Las más importantes son la mutación con duplicación interna en tándem del gen de la tirosina cinasa FLT3 (FLT3-ITD), la mutación de la nucleofosmina o NPM, y la mutación CEBPA. Siempre en aquellos pacientes con cariotipo normal, la mutación FLT3 confiere mal pronóstico, la mutación NPM buen pronóstico en aquellos pacientes con el FLT3 no mutado, y la mutación CEBPA buen pronóstico (tres o más alteraciones cromosómicas).

El cariotipo complejo se asocia con pronóstico adverso y muy alto riesgo de recaída.

Leucemia aguda linfoblástica B

En cuanto a alteraciones citogenéticas numéricas en LAL la hiperploidía (más de 50 cromosomas) es la más frecuente, con pronóstico

	CD22 cito*	CD79a cito*	CD19	CD45	TdT	CD34	CD10	CD20	Cμ ¹	Sig ²
B1; pro-B	+	±	+	±	+	+	-	-	-	-
B2; común	+	+	+	±	+	±	++	±	-	-
B3; pre-B	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-
B4; B madura; Burkitt	+	±	+	+	-	-	±	+	-	+

(*) Marcador citoplasmático
 (1) Cadena pesada de las inmunoglobulinas citoplasmáticas
 (2) Inmunoglobulinas de superficie o cadenas ligeras de las inmunoglobulinas

Tabla 22. Clasificación inmunológica de las LAL

favorable y típica de la infancia. La hipoploidia, sin embargo, se asocia con mal pronóstico.

Las translocaciones más significativas son:

- t(9;22) o cromosoma Philadelphia, que produce la proteína de fusión bcr-abl. Esta translocación, típica de la leucemia mieloide crónica, es la alteración genética que confiere peor pronóstico en la LAL y es típica de adultos y muy infrecuente en niños.
- t(12;21) que origina el gen de fusión TEL/AML-1. Es frecuente en la LAL infantil y confiere buen pronóstico.
- t(4;11), típicamente infantil, se corresponde con la LALB1 o pro-B (reordenamiento del gen MLL), y es de mal pronóstico.
- t(1;19), también mas frecuente en niños y de mal pronóstico.
- t(8;14), reordenamiento C-MYC. Es diagnóstica de la variedad LALB4 o tipo Burkitt o L3.

12.6. Clínica de las leucemias agudas

Las manifestaciones clínicas de las leucemias agudas se deben por una parte al desplazamiento progresivo de la hematopoyesis normal por los blastos en la médula ósea, y por otra parte a la infiltración blástica de otros tejidos u órganos.

El fracaso de la hemopoyesis produce citopenias periféricas, lo que conlleva síndrome anémico, neutropenia progresiva con infecciones de repetición y trombopenia con hemorragias.

En la variante M3 o promielocítica, además, es característica la aparición de coagulación intravascular diseminada, que puede ser grave y conlleva un importante riesgo de hemorragia cerebral. La CID responde de forma rápida al inicio del tratamiento con ácido transretinoico específico de esta variante leucémica.

Aunque de forma menos frecuente, la variante M5 también puede asociarse con CID.

La infiltración blástica de otros órganos produce la aparición de hepatoesplenomegalia, adenopatías, dolor óseo, infiltración del sistema nervioso central (fundamentalmente en las leucemias agudas linfoblásticas y las variantes M4 y M5), masa mediastínica por crecimiento del timo (sobre todo, en la leucemia aguda linfoblástica T) (MIR 97-98, 248), infiltración de piel y encías (Figura 23) (básicamente en las variantes M4 y M5) e infiltración testicular en las leucemias agudas linfoblásticas.



Figura 23. Leucemia aguda: infiltración gingival

Datos de laboratorio

Normalmente se objetivan citopenias (anemia, trombopenia, neutropenia) y presencia de blastos en sangre periférica, aunque hay que tener en cuenta que inicialmente, hasta el 10% de las leucemias pueden presentar un hemograma sólo con leves alteraciones y sin presencia de blastos (leucemia aleucémica). El recuento leucocitario puede ser alto, bajo o normal.

! RECUERDA

Mientras que en leucemias crónicas siempre hay leucocitosis, en las leucemias agudas, el número de leucocitos es variable.

El diagnóstico se basa en la punción medular, objetivando infiltración por blastos superior al 20% de la celularidad medular.

Como otros parámetros de laboratorio, se puede encontrar un incremento de lisozima o muramidasa en sangre y orina en las variantes M4 y M5, y de LDH y ácido úrico en suero en todas las leucemias agudas.

12.7. Pronóstico y tratamiento

Pronóstico

El tratamiento de las leucemias agudas tiene como finalidad la remisión completa de la enfermedad.

Se considera remisión completa la desaparición de signos y síntomas de enfermedad, presencia de un porcentaje de blastos en médula ósea normal (inferior al 5%) y recuperación de la hemopoyesis normal sin blastos circulantes, con neutrófilos $> 1.500/\text{mm}^3$ y plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$. Actualmente se incorporan técnicas genéticas (si hay alteraciones al diagnóstico) e inmunofenotípicas para detectar la presencia de enfermedad mínima residual. Esta estrategia es especialmente importante en la variedad LAM-M3 y las leucemias linfoblásticas, en las que la detección de enfermedad mínima residual ha demostrado tener importancia pronóstica y conlleva decisiones en cuanto a una intensificación del tratamiento.

Factores pronósticos desfavorables en la LAM (MIR 09-10, 108; MIR 99-00, 17) son la edad avanzada (> 60 años), mal estado general, leucocitosis al diagnóstico $> 20.000/\text{mm}^3$, variantes M0, M5, M6 y M7, alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, LAM secundarias y no alcanzar la remisión completa con el primer ciclo de inducción.

De ellas, las alteraciones citogenéticas son el factor pronóstico más importante y el que mejor predice la respuesta al tratamiento. En base a ellas se definen los grupos de riesgo:

- **Pronóstico favorable:** t(15;17), t(8;21), Inv(16) o t(16;16); cariotipo normal con mutación FLT3 negativa y mutación NPM positiva; cariotipo normal con mutación CEBPA positiva.
- **Pronóstico desfavorable:** Inv(3) o t(3;3), t(6;9), t(v;11) o reordenamiento del gen MLL diferente a la t(9;11), alteraciones de displasia (-5, 5q-, -7, 17p-), y sobre todo el cariotipo complejo.

El resto de alteraciones tienen pronóstico intermedio.

En cuanto a las LAL, de acuerdo con los factores pronósticos se establecen dos grupos de riesgo estándar y alto riesgo (Tabla 23) (MIR 05-06, 116; MIR 98-99, 120).

Son de alto riesgo las LAL con:

- Edad en niños menores de 1 año o mayores de 9 años.
- Edad en adultos mayor de 30 años.
- Leucocitosis > 30.000/mm³ en LAL-B y > 100.000 en LAL-T.
- Alt. genéticas: t(9;22), hipoploidía, t(4;11) u otras con reordenamiento del MLL(11q23), t(1;19), cariotipo complejo.
- Respuesta lenta en el día +14 y al final de la inducción.
- Enfermedad residual positiva tras el tratamiento.

La respuesta al tratamiento es la variable pronóstica más importante.

FACTOR	FAVORABLE	DESFAVORABLE
Edad	Niños 1-9 años Adultos 15-30 años	Niños < 1 año > 9 años Adultos > 30 años
Leucocitos	< 25-30.000/mm ³	> 30.000/mm ³ LAL-B > 100.000/mm ³ LAL-T
Infiltración SNC	No	Sí
Citogenética	Hiperdiploidía > 50 t(12;21) del 9p	Hipoploidía, t(9;22), cariotipo complejo, t(4;11), MLL, t(1;19), -7/+8
Respuesta al tratamiento en el día +14 inducción	Rápida (blastos < 5-10%)	Lenta (blastos > 10%)
Enfermedad residual mínima	Negativa después de la inducción y consolidación	Positiva tras la inducción o en cualquier punto posterior

Tabla 23. Criterios pronósticos de la LAL

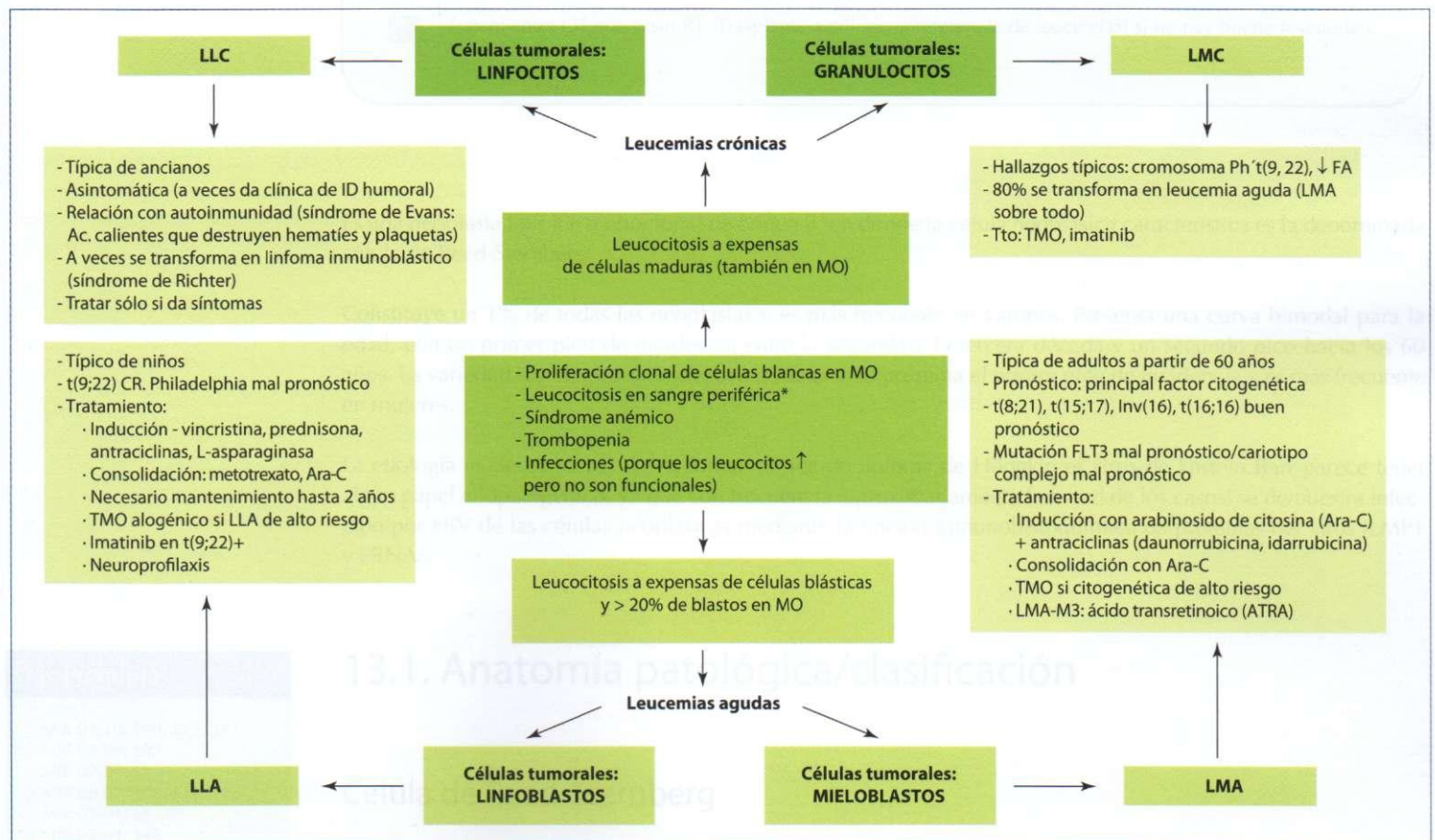
Tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica

- **Inducción** con antraciclina y Ara-C. No se precisa neuroprofilaxis, excepto en variantes M4 y M5.
- **Consolidación.** Igual a la inducción o con Ara-C a altas dosis.
- **Intensificación:**
 - LAM de buen pronóstico t(8;21) e inv(16) sin factores de mal pronóstico: Ara-C en altas dosis.
 - LAM en grupo de riesgo citogenético de pronóstico desfavorable: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

En la LAM-M3, el tratamiento se basa en la combinación de ácido transretinoico (ATRA) y quimioterapia (MIR 97-98, 94; MIR 00-01F, 114; MIR 00-01, 106; MIR 01-02, 110; MIR 04-05, 119), con una duración total de dos años. Debe hacerse monitorización molecular de enfermedad mínima residual con PCR de PML/RAR y, si hay persistencia o recidiva, se puede emplear trióxido de arsénico o trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica

- **Inducción.** Se inicia con lo que se denomina quimioterapia de inducción a la remisión, consistente en la asociación de vincristina, prednisona, L-asparaginasa y antraciclina.
- **Consolidación.** Tras alcanzar la remisión completa, se realiza consolidación con metotrexato, Ara-C y otros fármacos.



* Hay que recordar que las leucemias agudas pueden tener un hemograma con cifra de leucocitos normal o baja

Figura 24. Leucemias agudas y crónicas

- **Mantenimiento.** Posteriormente se precisa un tratamiento de mantenimiento, que consiste en la asociación de 6-mercaptopurina y metotrexato, y ocasionalmente vincristina y prednisona durante un total de dos años.
- **Otros aspectos.** Siempre se debe hacer neuroprofilaxis junto con cada ciclo de quimioterapia (MIR 03-04, 69), ya que sin ella se produce recidiva meníngea hasta en el 50% de los casos, al persistir las células leucémicas dentro del sistema nervioso por la dificultad de la quimioterapia para atravesar la barrera hematoencefálica. Realizando neuroprofilaxis, el porcentaje de recidivas meníngeas baja hasta el 3%. La neuroprofilaxis se realiza con quimioterapia intratecal con metotrexato, Ara-C y esteroides.

En la LAL Philadelphia positiva [t(9;22)+], se debe asociar al tratamiento el imatinib u otros inhibidores de tirosina cinasa, ya que mejoran la respuesta y la supervivencia de estos pacientes.

En los casos de alto riesgo [especialmente en la LAL cromosoma Philadelphia o t(9;22) positiva] en los que se pueda realizar, está indicado el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

En la Figura 24 se resume toda la información sobre los tipos de leucemia que se han tratado en este capítulo.

Casos clínicos representativos

Mujer de 15 años que consulta por astenia y fiebre. En la exploración presenta palidez de piel y mucosas, hematomas generalizados y hepatoesplenomegalia moderada. En sangre periférica se observa leucocitosis con 10% de blastos y en médula ósea 40% de blastos, 7% de ellos mieloperoxidasa positivos. La identificación de los antígenos proteicos con anticuerpos monoclonales demuestra que los blastos son CD34, CD33 y CD13 positivos, CD15 negativos. El diagnóstico será leucemia:

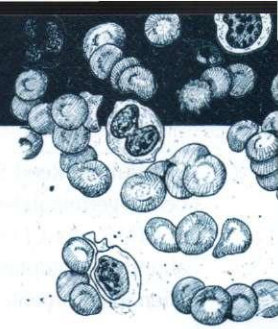
- 1) Aguda mieloblástica M0.
- 2) Aguda mieloblástica M1.
- 3) Aguda linfoblástica.
- 4) Mieloide crónica en transformación.
- 5) Monocítica aguda M5 o monoblástica.

MIR 98-99F, 132; RC: 2

Un joven de 18 años ingresa por dificultad respiratoria secundaria a derrame pleural masivo. La radiografía de tórax pone de manifiesto una masa en el mediastino anterior. La citología del líquido pleural muestra linfocitos pequeños con núcleos lobulados y coexpresión de CD4 Y CD8. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- 1) Tumor germinal (seminoma) mediastínico con afectación pleural.
- 2) Timoma maligno.
- 3) Tuberculosis pleural con afectación ganglionar secundaria.
- 4) Linfoma linfoblástico.
- 5) Enfermedad de Hodgkin, probablemente subtipo esclerosis nodular.

MIR 97-98, 248; RC: 4



13.

LINFOMA DE HODGKIN

Orientación MIR

Tema donde lo más rentable es la anatomía patológica. En webcast existe un apoyo conceptual para entender mejor el sistema de estadificación de los linfomas.

Aspectos esenciales

- 1 Neoplasia de linfocitos B activados del centro germinal linfoide (células Reed-Sternberg y sus variantes: lacunar y Hodgkin). No es patognomónica.
- 2 Presentan marcadores CD15 y CD30 o Ki-1.
- 3 Clínica inicial: adenopatías (generalmente supradiafragmáticas) en personas jóvenes. Ocasionalmente esplenomegalia y síntomas B (pérdida de peso, sudoración profusa, fiebre tumoral).
- 4 Característico Hodgkin: diseminación linfática por contigüidad (a diferencia de LNH).
- 5 El diagnóstico del linfoma se define por BIOPSIA ganglionar para ver la arquitectura y definir tipo.
- 6 Esclerosis nodular: la más frecuente. Es la segunda de mejor pronóstico. La única más frecuente en mujer. Presentación masa mediastínica. "Esclerosis nodular = célula lacunar".
- 7 Predominio linfocítico: mejor pronóstico. Depleción linfocitaria: peor pronóstico.
- 8 Celularidad mixta: proporción similar de células neoplásicas y reactivas. Síntomas avanzados al diagnóstico.
- 9 Es conveniente aprenderse la clasificación de Ann-Arbor (Tabla 24) con la Figura 27.
- 10 Tratamiento: QT con o sin RT. Trasplante autólogo (a diferencia de leucemias) si no hay buena respuesta o en recidivas.

Es una neoplasia linfoide monoclonal de origen B, en donde la célula neoplásica característica es la denominada célula de Reed-Sternberg.

Constituye un 1% de todas las neoplasias y es más frecuente en varones. Presenta una curva bimodal para la edad, con un primer pico de incidencia entre la segunda y la tercera década y un segundo pico hacia los 60 años. La variedad histológica de esclerosis nodular sólo presenta el primer pico de incidencia y es más frecuente en mujeres.

La etiología es desconocida. En la forma clásica de linfoma de Hodgkin el virus de Epstein Barr parece tener algún papel etiopatogénico, ya que con frecuencia (aproximadamente la mitad de los casos) se demuestra infección por EBV de las células neoplásicas mediante la tinción inmunohistoquímica de proteínas del virus (LMP1 y EBNA).

? Preguntas

- MIR 09-10, 109, 212, 231
- MIR 08-09, 107
- MIR 07-08, 112
- MIR 06-07, 108, 111, 112
- MIR 03-04, 65, 70
- MIR 02-03, 145
- MIR 00-01, 105, 115, 230
- MIR 00-01F, 217
- MIR 99-00, 9, 26
- MIR 99-00F, 123

13.1. Anatomía patológica/clasificación

Célula de Reed-Sternberg

El linfoma de Hodgkin se define por la presencia de células de Reed-Sternberg en biopsia, si bien hay que tener en cuenta que esta célula no es patognomónica de la enfermedad.

La célula de Reed-Sternberg se considera que es un linfocito B activado del centro germinal (MIR 99-00, 9). Presenta como marcadores característicos el CD15 y el CD30 o Ki-1. Morfológicamente son células grandes, con abundante citoplasma y núcleo bilobulado con grandes nucleolos que se tiñen intensamente de azul con Giemsa (Figura 25) (MIR 09-10, 212).

Como variantes de las células de Sternberg, se encuentra la célula de Hodgkin, que es la variante mononuclear de la anterior y la célula lacunar, que es la variante en la enfermedad de tipo esclerosis nodular (MIR 00-01, 230).

Además de estas células, en la biopsia de la enfermedad de Hodgkin se encuentra un fondo inflamatorio no neoplásico compuesto por linfocitos pequeños reactivos, histiocitos, células plasmáticas, leucocitos neutrófilos y eosinófilos.

Clasificación de la OMS del linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin variedad predominio linfocítico nodular

Neoplasia linfoide B que se caracteriza por crecimiento nodular y cuya célula tumoral característica es la célula L-H o en palomita de maíz. Esta célula presenta fenotipo B (CD45, CD20) y carece de marcadores CD15 y CD30, situación inversa a la célula de Reed-Sternberg de las formas clásicas.

Se presenta, sobre todo, en varones entre 30-50 años y habitualmente en estadios localizados I y II. No tiene relación con el VEB. Es de crecimiento lento y frecuentemente tiene recidiva local.

Linfoma de Hodgkin clásico

En la forma clásica se reconocen cuatro variantes histológicas (Figura 26):

1) Predominio linfocítico. Entre el 5% y el 15% de los casos. Es el de mejor pronóstico y generalmente afecta a personas de edad media. Histológicamente se caracteriza por células tumorales de Reed-Sternberg y de Hodgkin salpicadas sobre un fondo compuesto por linfocitos pequeños reactivos. No se suele acompañar de síntomas B y se presenta en estadios localizados.

2) Esclerosis nodular. Constituye la variedad histológica más frecuente (del 40 al 75% de los casos) (MIR 09-10, 231), y es la segunda en mejor pronóstico tras la de predominio linfocítico. Se caracteriza por la presencia de bandas de fibrosis rodeando nódulos tumorales. Son típicas de esta variedad histológica las células lacunares. Es propio de mujeres jóvenes, con frecuencia afecta al mediastino y se acompaña de prurito (MIR 06-07, 108; MIR 00-01F, 217).

3) Celularidad mixta. Entre el 20% y el 40% de los casos. Como su nombre indica, existen proporciones similares de células reactivas inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos, etc.) y células neoplásicas de Reed-Sternberg o de Hodgkin (MIR 02-03, 145). Es de pronóstico intermedio. Aparece sobre todo en personas de edad media, frecuentemente con síntomas sistémicos y con enfermedad extendida.

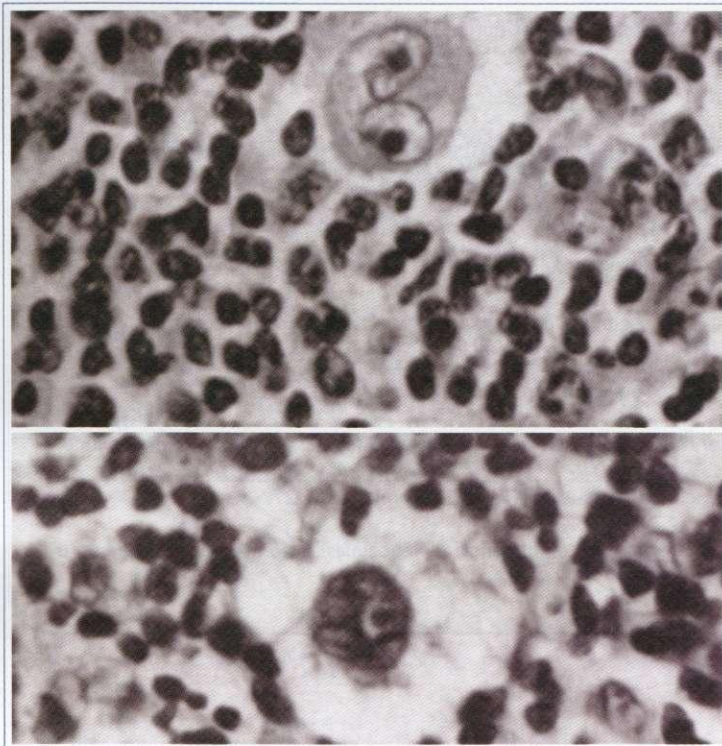


Figura 25. Célula de Reed-Sternberg (arriba) y célula lacunar (abajo)

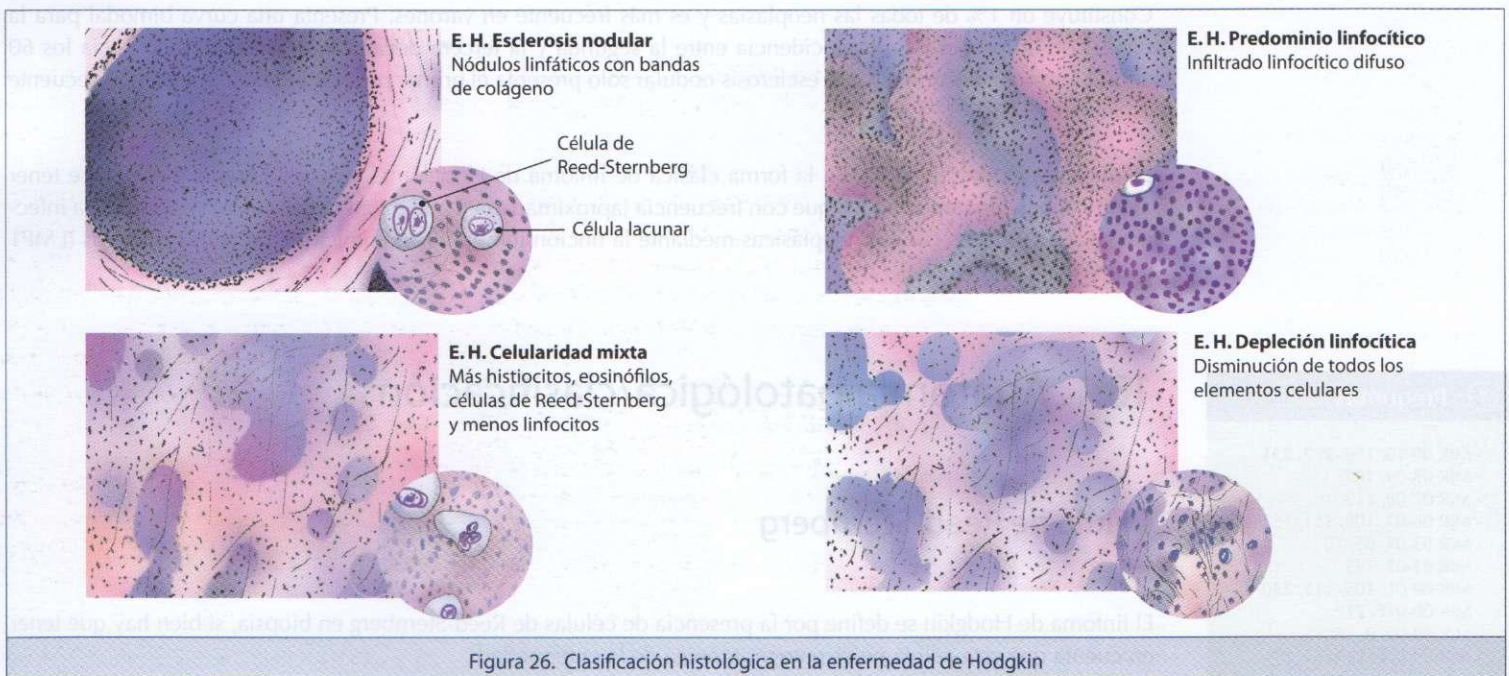


Figura 26. Clasificación histológica en la enfermedad de Hodgkin

4) Depleción linfocítica. Del 5 al 15% de los casos. Es la variedad de peor pronóstico (MIR 03-04, 65). Se caracteriza por presencia de abundantes células neoplásicas de Reed-Sternberg y de Hodgkin y escasos linfocitos pequeños reactivos acompañantes. Se suele acompañar de síntomas B, diseminación y edad avanzada.

Las variantes 1 y 2 reciben también el nombre de histologías favorables, por su buen pronóstico, y las variantes 3 y 4, histologías desfavorables por su mal pronóstico.

13.2. Diseminación del linfoma de Hodgkin

La forma habitual de diseminación es por vía linfática, de forma que se extiende desde el origen (normalmente cervical) hacia zonas linfáticas vecinas, y de ahí a las siguientes en vecindad. Este patrón de diseminación por contigüidad es característico de la enfermedad de Hodgkin, y lo diferencia del resto de linfomas (MIR 00-01, 115).

Además de la vía linfática, la enfermedad puede diseminarse también por contigüidad a órganos o estructuras vecinas y más raramente por vía hematogena (por ejemplo, afectación de la médula ósea, nódulos pulmonares múltiples).

13.3. Estadificación

Clasificación de Ann-Arbor-Cotswolds

Véase Tabla 24 y Figura 27 (MIR 08-09, 107; MIR 00-01, 105).

ESTADIO	ÁREAS AFECTADAS
I	Una sola área ganglionar
IE	Una localización extralinfática (afectación localizada)
II	Dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma
IIIE	Un órgano o localización extralinfática (afectación localizada), más una o más áreas ganglionares al mismo lado del diafragma
III	Áreas ganglionares a ambos lados del diafragma
III 1	Limitado a abdomen superior (ganglios portales, celiacos, esplénicos y bazo)
III 2	Afectación de ganglios abdominales inferiores (paraaórticos, ilíacos, inguinales, mesentéricos), con o sin afectación de abdomen superior
IIIE	Un órgano o localización extralinfática (afectación localizada), más afectación de áreas ganglionares a ambos lados del diafragma
IIIS	Afectación esplénica, más afectación de áreas ganglionares a ambos lados del diafragma
IIISE	Un órgano o localización extralinfática (localizada) y afectación esplénica, más afectación de áreas ganglionares a ambos lados del diafragma
IV	Afección difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin afectación ganglionar, por ej., hígado, médula ósea u otros sitios extranodales no contiguos a los ganglios

En general, E es afectación de una única zona extranodal de forma localizada y que es contigua o proximal a la zona ganglionar afectada
A o B según ausencia o presencia de síntomas B por masa de Bulky

Tabla 24. Estadificación de Ann-Arbor-Cotswolds

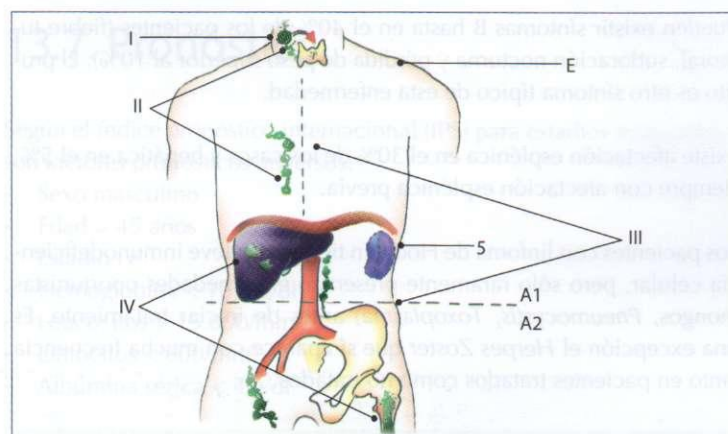


Figura 27. Linfoma de Hodgkin. Clasificación de Ann-Arbor-Cotswolds

Además del estadio, se añade la letra A o B, según haya respectivamente ausencia o presencia de síntomas B.

Se denominan síntomas B a presencia de fiebre tumoral, sudoración nocturna y pérdida de peso inexplicada superior al 10% del peso previo en los seis últimos meses. El prurito, que con frecuencia acompaña a los síntomas B, por sí solo no se considera un síntoma B.

El sufijo X implica enfermedad voluminosa o *Bulky* (masa mayor de 10 cm o masa mediastínica que ocupe más de un tercio del diámetro intratorácico).

Se consideran áreas linfáticas: anillo de Waldeyer, cervical-supraclavicular-occipital y preauricular, infraclavicular, axilar y pectoral, hiliar, mediastínica, epitroclear, paraaórtica, mesentérica, ilíaca, inguinal y femoral, poplíteo, y finalmente, el bazo.

13.4. Clínica

La mayoría de los pacientes se presentan con la aparición de adenopatías periféricas, fundamentalmente cervicales y, en segundo lugar, mediastínicas (Figura 28), no dolorosas, a veces incluso con fluctuación espontánea. La afectación mediastínica es típica de la variedad esclerosis nodular mientras que la afectación esplénica y abdominal son más frecuentes en el subtipo de celularidad mixta. Es típico en el linfoma de Hodgkin que las adenopatías se vuelvan dolorosas por la ingesta de alcohol (MIR 07-08, 112).

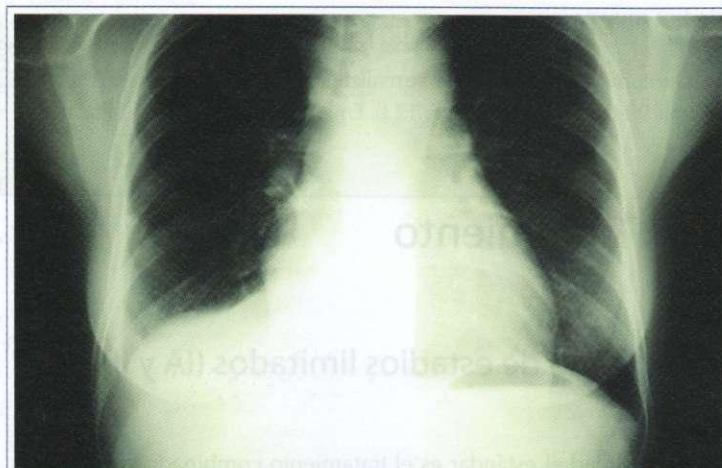


Figura 28. Linfoma de Hodgkin. Ensanchamiento mediastínico

Pueden existir síntomas B hasta en el 40% de los pacientes (fiebre tumoral, sudoración nocturna y pérdida de peso superior al 10%). El prurito es otro síntoma típico de esta enfermedad.

Existe afectación esplénica en el 30% de los casos y hepática en el 5%, siempre con afectación esplénica previa.

Los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen una leve inmunodeficiencia celular, pero sólo raramente presentan enfermedades oportunistas (hongos, *Pneumocystis*, *Toxoplasma*) antes de iniciar tratamiento. Es una excepción el *Herpes Zoster* que sí aparece con mucha frecuencia tanto en pacientes tratados como no tratados.

! RECUERDA

Inmunodeficiencias:

- Celular: LH, tricoleucemia
- Humoral: LLC, MM

13.5. Pruebas de laboratorio/técnicas de imagen

Según progresa la enfermedad, suele aparecer anemia de trastornos crónicos. Otros hallazgos en el hemograma pueden ser leucocitosis con eosinofilia, y en fases avanzadas, linfopenia. La velocidad de sedimentación globular se encuentra incrementada, y es un parámetro útil para la valoración de recidivas.

! RECUERDA

El LH es invisible en el hemograma. No leucemiza. A más avanzado, mayor linfopenia (merman los linfocitos sanos). A diferencia del LNH (sobre todo bajo grado): a más avanzado, mayor linfocitosis.

El diagnóstico se basa en la anatomía patológica del ganglio. Para el estudio de extensión se utilizan distintas técnicas complementarias: TC, resonancia magnética nuclear (RM), gammagrafía con galio y PET. La TC y la RM presentan el inconveniente de que los ganglios que no han aumentado de tamaño, pero que se encuentran infiltrados, no son detectados, mientras que la gammagrafía con galio y la PET detectan actividad tumoral, por lo que además son útiles en la valoración de masas residuales y de la respuesta al tratamiento.

La biopsia de médula ósea se realiza casi siempre, exceptuando los estadios muy precoces.

La laparotomía de estadificación se realizaba antiguamente con gran frecuencia (MIR 99-00, 26; MIR 99-00F, 123). En la actualidad, no está indicada.

13.6. Tratamiento

Tratamiento de estadios limitados (IA y IIA)

En la actualidad el estándar es el tratamiento combinado con 4 ciclos de quimioterapia con esquema tipo ABVD (adriamicina, bleomicina,

vinblastina, dacarbacina) más radioterapia de campo afectado en una dosis total de 20 a 30 Gy.

Clásicamente se realizaban tratamientos con radioterapia sola en campos ampliados (Figura 29) que irradiaban todas las estructuras linfáticas afectadas, pero esta práctica se ha abandonado por su gran toxicidad.

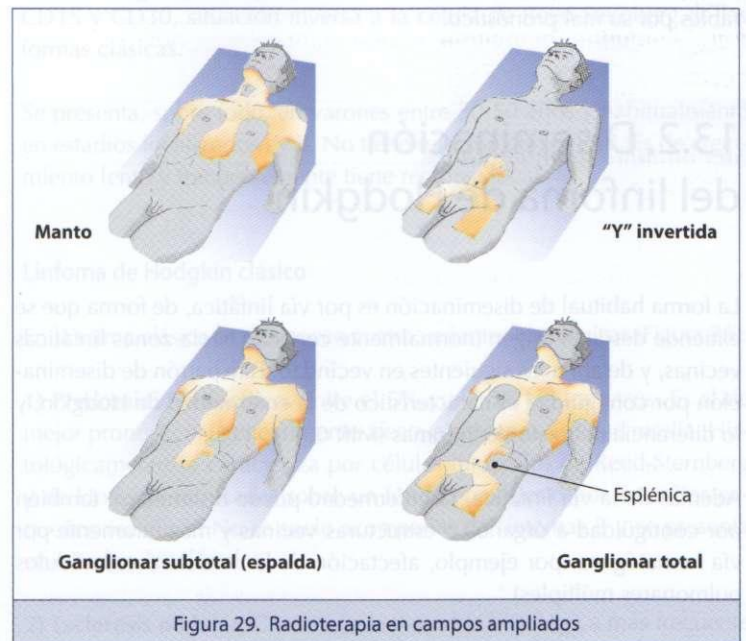


Figura 29. Radioterapia en campos ampliados

Otro esquema de quimioterapia que ha sido utilizado en el tratamiento del linfoma de Hodgkin es el MOPP (mostaza, vincristina, procarbina y prednisona), pero este produce con gran frecuencia esterilidad (azoospermia en el 100% de los varones) y segundas neoplasias, por lo que ya no se usa en favor del ABVD, que es el tratamiento de elección (MIR 06-07, 112).

Tratamiento de estados avanzados (III y IV o síntomas B o masa Bulky)

El tratamiento estándar para conseguir la remisión completa mantenida es de 6 a 8 ciclos de ABVD.

Otro esquema utilizado con buenos resultados es la quimioterapia tipo BEACOPP (bloemicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbina, prednisona). Es más tóxico que el esquema ABVD, por lo que en general se reserva para los pacientes con peor pronóstico (véase *IPS* en *Apartado 13.7*).

Se denomina gran masa tumoral o enfermedad voluminosa o masa *Bulky* a la presencia de una masa de más de 10 cm de diámetro, o la aparición en la radiografía de tórax de una masa que ocupe más de un tercio del diámetro de la radiografía. En este caso se debe completar el tratamiento con radioterapia de campo afectado sobre la masa.

Tratamiento de recidivas

Las recidivas se tratan con quimioterapia intensiva y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.



En la Tabla 25 aparece un resumen de los tratamientos que se han descrito.

Estadios limitados IA y IIA (sin síntomas B ni masa Bulky)	ABVD x 4 + RT campo afectado
Estadios avanzados III y IV; I y II con síntomas B o masa Bulky	ABVD x 6-8 RT campo afectado sobre masa <i>Bulky</i> BEACOPP segunda opción, sobre todo en pacientes de mal pronóstico (IPS > 4) (régimen con > toxicidad)
Recaídas	PoliQT intensiva + autotrasplante de médula ósea

Tabla 25. Tratamiento del linfoma de Hodgkin

Complicaciones del tratamiento

La radioterapia en mediastino puede producir hipotiroidismo, lesión pulmonar y cardíaca, y aparición de segundas neoplasias.

La quimioterapia puede dar lugar a esterilidad, fibrosis pulmonar (bleomicina), lesión cardíaca (adriamicina) y también aparición de segundos tumores.

En general existe un 1% de posibilidades de desarrollar leucemia aguda mieloblástica o síndromes mielodisplásicos (MIR 09-10, 109; MIR 06-07, 111; MIR 03-04, 70) tras una media de 5 años después de radioterapia o quimioterapia. Otros tumores que pueden aparecer son otros linfomas y tumores de mama tras radioterapia.

13.7. Pronóstico

Según el índice pronóstico internacional (IPS) para estadios avanzados, son factores pronósticos adversos:

- Sexo masculino
- Edad > 45 años
- Estadio IV
- Hemoglobina < 10,5 g/dl
- Leucocitos > 15.000/mm³
- Linfocitos < 600/mm³
- Albúmina sérica < 4 g/dl

El IPS divide a los pacientes con estadio avanzado en tres grupos de riesgo según su supervivencia esperada:

- Bajo riesgo: Puntuación 0,1
- Riesgo intermedio: Puntuación 2,3
- Alto riesgo: Puntuación mayor o igual a 4 (4-7)

Otros factores desfavorables generales son:

- Histologías de celularidad mixta y depleción linfocitaria
- Síntomas B
- Prurito pertinaz
- Masa voluminosa o *Bulky*
- Aumento de la VSG
- Lesión E (extranodal)
- Afectación de tres o más áreas ganglionares

En los últimos años la PET realizada al final del tratamiento parece tener implicación pronóstica. Predice remisión prolongada si es negativa. Mucho más discutido es el valor de la PET realizada a la mitad del tratamiento.

Casos clínicos representativos

Mujer de 25 años con adenopatías cervicales y mediastínicas. Se obtiene una biopsia de una de las adenopatías cervicales. La descripción histopatológica de la muestra, fijada en formol e incluida en parafina, refiere la alteración de la arquitectura ganglionar por presencia de una fibrosis birrefringente con luz polarizada, que forma nódulos y con células que presentan un espacio claro circundante con núcleos grandes, junto a algunas células grandes de núcleo bilobulado y nucléolos eosinófilos en espejo. El resto corresponde a una población linfoide reactiva con eosinófilos. Dicha descripción corresponde a:

- 1) Linfoma de Hodgkin de alto grado.
- 2) Linfoma de Hodgkin de bajo grado.
- 3) Sarcoidosis.
- 4) Enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico forma nodular.
- 5) Enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular.

MIR 00-01F, 217; RC: 5

Un hombre mayor presenta adenopatías múltiples. El estudio morfológico de una de ellas muestra arquitectura borrada por la presencia de un componente celular polimorfo, con abundantes células mononucleadas y binucleadas con nucléolo evidente, que son CD15+ y CD30+. Entre ellas se disponen numerosos linfocitos CD3+, así como numerosos eosinófilos, histiocitos y células plasmáticas. ¿Cuál es el diagnóstico?

- 1) Ganglio reactivo patrón mixto.
- 2) Linfoma B de células grandes anaplásico CD30+.
- 3) Linfoma T periférico.
- 4) Enfermedad de Hodgkin tipo celularidad mixta.
- 5) Enfermedad de Hodgkin tipo predominio linfocítico.

MIR 02-03, 145; RC: 4

Orientación

MIR

Tema complejo, con especial importancia el linfoma folicular y factores pronósticos. En webcast existe una amplia y sencilla valoración conceptual de los linfomas para la comprensión de la anatomía patológica, así como las clasificaciones y aspectos prácticos clínicos.

Aspectos esenciales

- 1 Neoplasias de origen linfoide extramedular.
- 2 Generalmente de estirpe B, salvo en la infancia en que son más frecuentes los linfomas T.
- 3 Recuerda t(8;14) linfoma de Burkitt ;t(11;14) (oncogén *bcl-1*) linfoma de células del manto; t(14;18) (oncogén *bcl-2*) linfoma folicular.
- 4 En general los linfomas de célula pequeña son indolentes. El más frecuente es la LLC-B y después el linfoma folicular. Otros indolentes son los linfomas de origen marginal, tricoleucemia y linfoma linfoplasmocitoide. Clínica larvada de larga evolución. Mala respuesta a tratamiento por baja duplicación, con pocas respuestas completas y tendencia a recaídas, pero pronóstico de supervivencia largo.
- 5 Los linfomas linfoblásticos B y T y linfomas B difusos de célula grande son agresivos.
- 6 Son también agresivos el linfoma del manto, leucemia prolinfocítica y prácticamente todos los linfomas T excepto la micosis fungoide y las proliferaciones crónicas de linfocitos grandes granulares y NK (leucemia linfocítica de células T grandes granulares, y linfoproliferativo crónico de células NK).
- 7 Los linfomas agresivos presentan crecimiento tumoral rápido por su gran replicación, mal pronóstico sin tratamiento por su agresividad pero buena respuesta a la quimioterapia con respuestas completas. El pronóstico a largo plazo es variable según la frecuencia de recaídas.
- 8 Es frecuente la transformación de linfomas indolentes a agresivos.
- 9 Clínicamente se diferencia del linfoma de Hodgkin por su frecuente participación infradiaphragmática, extralinfática, leucémica y presencia de paraproteína (véase Tabla 26).
- 10 Recuerda el linfoma Burkitt como forma más agresiva de linfoma. Por su alta duplicación, tiene aspecto de "cielo estrellado" (no patognomónico) y riesgo de síndrome de lisis tumoral en su tratamiento (tto. hidratar, alopurinol). Relación con EBV.
- 11 Leucemia-linfoma T del adulto: asociación con HTLV-I. Segundo en agresividad. Como el mieloma, tiene hipercalcemia y lesiones óseas.

Son neoplasias de origen linfoide B, T y NK. Las más frecuentes derivan de linfocitos B, mientras que los linfomas T son menos frecuentes, excepto en la infancia, donde es al revés.

Constituyen del 2 al 3% de todas las neoplasias, siendo cuatro veces más frecuentes que la enfermedad de Hodgkin. Predominan en varones de edad media. El subtipo histológico más frecuente (excluyendo la LLC B) es el difuso de células B grandes, seguido del folicular.

14.1. Etiología

Preguntas

- MIR 09-10, 110
- MIR 08-09, 111
- MIR 07-08, 114
- MIR 06-07, 114, 115
- MIR 05-06, 117
- MIR 04-05, 114
- MIR 02-03, 64
- MIR 00-01, 109, 114
- MIR 00-01F, 108

- Disfunción inmunológica previa: inmunodeficiencia combinada grave, ataxia-telangiectasia, Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia variable común, trasplantes, SIDA.
- Radioterapia o quimioterapia previas.
- Virus: virus de Epstein-Barr, en relación con el linfoma de Burkitt, linfomas en inmunodeficiencia, linfomas NK y enfermedad de Hodgkin. HTLV-I, en relación con la leucemia-linfoma de célula T del adulto. Virus C de la hepatitis en el linfoma marginal esplénico o de células vellosas.
- *Helicobacter pylori* en linfoma marginal gástrico asociado a mucosas (MALT).

14.2. Alteraciones citogenéticas

Existen alteraciones citogenéticas características de algunos linfomas no Hodgkin:

- t(8;14), que afecta al oncogén *c-myc*, diagnóstica del linfoma de Burkitt.
- t(11;14), propia del linfoma del manto (MIR 08-09, 111).
- t(14;18), característica del linfoma folicular, afecta al oncogén *bcl-2* (MIR 04-05, 114).
- t(2;5), proteína *Alk*, propia del Linfoma T anaplásico de células grandes CD30+ o *Alk* positivo.

14.3. Clasificación (Figura 30)

En la actualidad la clasificación más usada es la de la OMS.

Clasificación de la OMS (versión 2008)

I. Neoplasias de células B

A) De células precursoras:

- Leucemia/linfoma linfoblástico(*).

B) De células maduras:

- Predominantemente diseminadas y/o leucémicas(**):
 - Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de célula pequeña.

- Leucemia prolinfocítica(*)
- Tricoleucemia.
- Linfoma linfoplasmocítico (macroglobulinemia de Waldenström).
- Linfoma de la zona marginal esplénica.
- Enfermedades de cadenas pesadas.
- Neoplasias de célula plasmática:
 - > Gammapatía monoclonal de significado incierto.
 - > Mieloma múltiple.
 - > Plasmocitoma.
 - > Enfermedades por depósito de inmunoglobulina monoclonal.

- Procesos primarios extraganglionares(**):
 - Linfoma de la zona marginal extraganglionar, de tejido linfoides asociado a mucosas (MALT).
- Predominantemente ganglionares:
 - Linfoma de células del manto(*) (MIR 00-01, 109).
 - Linfoma folicular(**) (Figura 31).
 - Linfoma de la zona marginal ganglionar(**).
 - Linfoma difuso de células grandes(*): variantes más comunes:
 - > Subtipo rico en células T.
 - > Subtipo primario del sistema nervioso central.
 - > Primario mediastínico.
 - > Subtipo intravascular.
 - > Linfoma plasmablastico (típico VIH).
 - > Asociado a Castleman multicéntrico (típico VIH, HHV8+).
 - > Primario de cavidades (típico VIH).
 - Linfoma de Burkitt(*) (Figura 32).

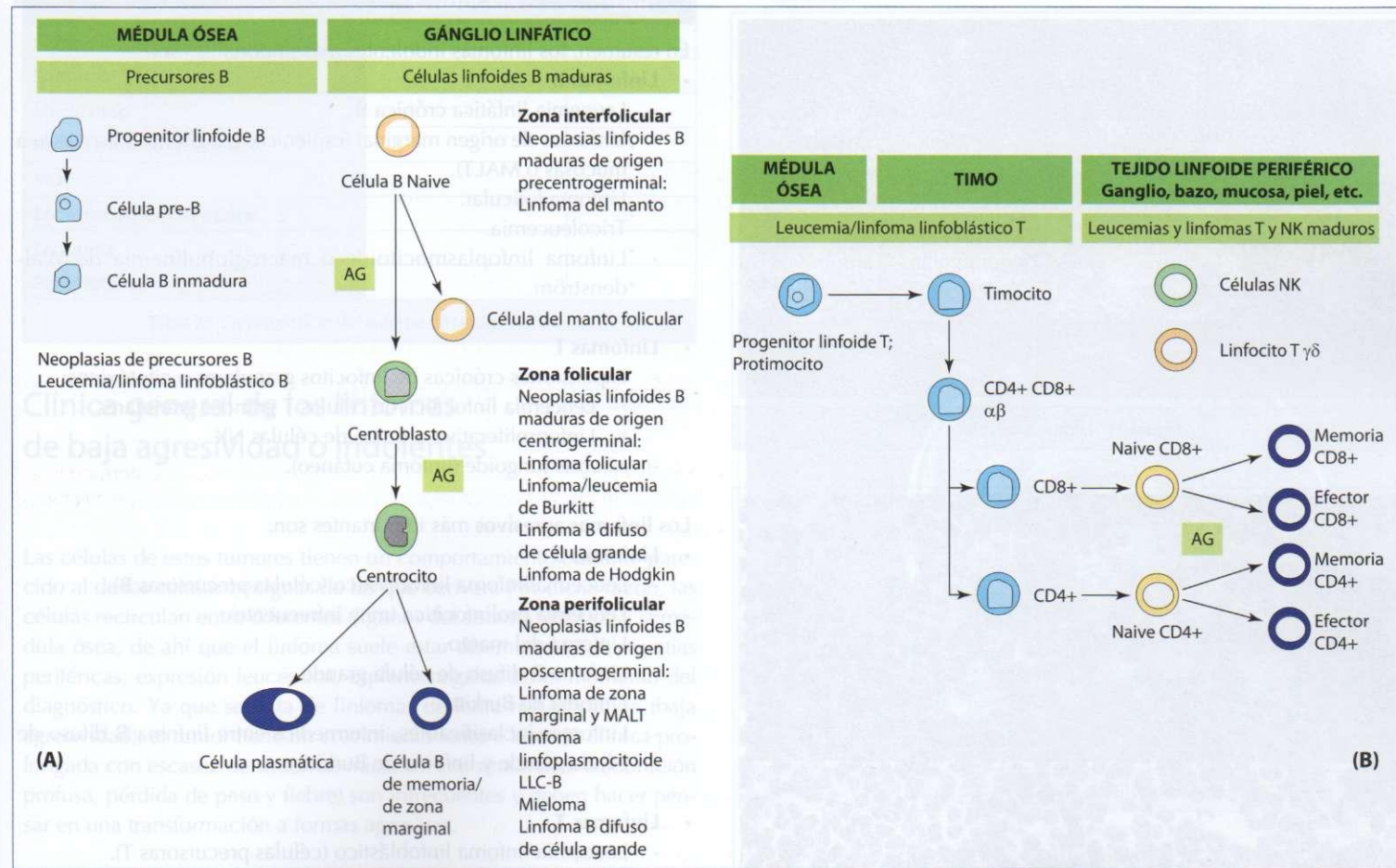


Figura 30. (A) Estadios madurativos linfoides B; relación con síndromes linfoproliferativos (B) Estadios madurativos linfoides T; relación con síndromes linfoproliferativos

- Linfomas de célula B inclasificables intermedios entre linfoma B difuso de célula grande y linfoma de Burkitt(*).

II. Neoplasias de células T

A) De células precursoras:

- Leucemia/linfoma linfoblástico(*).

B) De células T/NK maduras:

- Predominantemente diseminadas, leucémicas:
 - Leucemia prolinfocítica T(*).
 - Leucemia linfocítica de células T grandes granulares(**).
 - Linfoproliferativo crónico de células NK(**).
 - Leucemia NK agresiva (EBV positivo)(*).
 - Leucemia/linfoma T del adulto (HTLV1 positivo)(*).
- Procesos primarios extraganglionares(*):
 - Linfoma T/NK nasal (EBV positivo)(*).
 - Linfoma asociado a enteropatía(*).
 - Linfoma hepatoesplénico γ - δ (*).
 - Linfoma subcutáneo tipo pseudopaniculítico.
 - Micosis fungoides/síndrome de Sézary(**) (Figura 33).
 - Linfoma anaplásico de células grandes CD30+ primario cutáneo(*).
- Predominantemente ganglionares(*):
 - Linfomas T periféricos(*).
 - Linfoma angioinmunoblástico (EBV positivo)(*).
 - Linfoma T anaplásico de células grandes CD30+ o *Alk* positivo. (*) Agresivo pero buen pronóstico. Alteración citogenética típica t(2;5) (Proteína *Alk*) (Figura 34).

(*) Agresivo; (**) Indolente



Figura 33. Linfoma T cutáneo

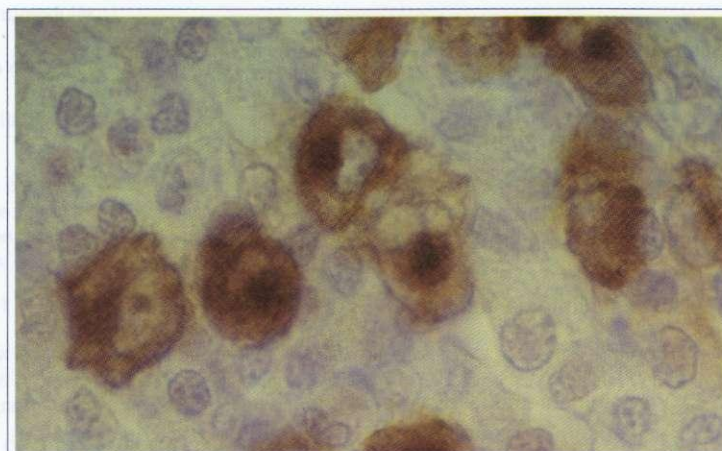


Figura 34. Linfoma anaplásico de célula grande: positividad CD30



Figura 31. Linfoma folicular

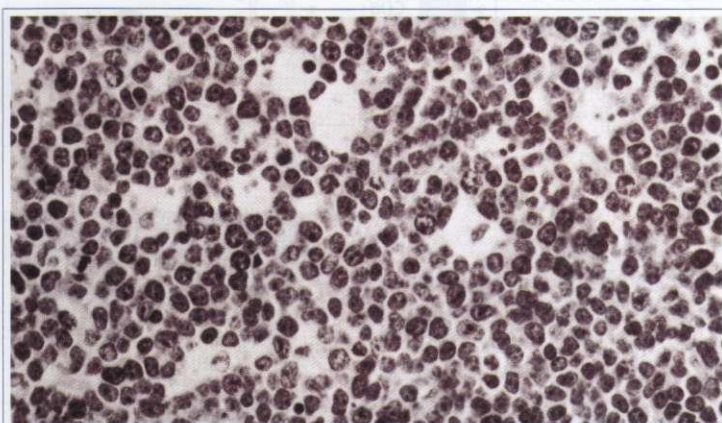


Figura 32. Linfoma de Burkitt: imagen en cielo estrellado

En resumen, los linfomas indolentes más importantes son:

• Linfomas B

- Leucemia linfática crónica B.
- Linfomas de origen marginal (esplénico, ganglionar y asociado a mucosas o MALT).
- Linfoma folicular.
- Tricoleucemia.
- Linfoma linfoplasmocitoide o macroglobulinemia de Waldenström.

• Linfomas T

- Expansiones crónicas de linfocitos granulares o citotóxicos:
 - › Leucemia linfocítica de células T grandes granulares.
 - › Linfoproliferativo crónico de células NK.
- Micosis fungoide (linfoma cutáneo).

Los linfomas agresivos más importantes son:

• Linfomas B

- Leucemia/linfoma linfoblástico (células precursoras B).
- Leucemia prolinfocítica (muy infrecuente).
- Linfoma del manto.
- Linfoma B difuso de célula grande.
- Linfoma de Burkitt.
- Linfomas inclasificables, intermedios entre linfoma B difuso de célula grande y linfoma de Burkitt.

• Linfomas T

- Leucemia/linfoma linfoblástico (células precursoras T).
- En general todos los linfoproliferativos T de células maduras excepto la micosis fungoide.

14.4. Clínica

Es muy similar a la de la enfermedad de Hodgkin, con pequeñas diferencias en cuanto a la frecuencia de manifestaciones clínicas (Tabla 26).

Es más frecuente en los linfomas no Hodgkin que en la enfermedad de Hodgkin: enfermedad extralinfática, adenopatías mesentéricas, infiltración hepática sin afección esplénica, infiltración de médula ósea, expresión leucémica (células malignas en sangre periférica), presencia de paraproteína (de todos los linfomas no hodgkinianos, el que presenta paraproteína con mayor frecuencia es el linfoma linfoplasmocitoide o inmunocitoma, que presenta de tipo IgM en el 30% de los casos).

Es menos frecuente en los linfomas no Hodgkin que en la enfermedad de Hodgkin: síntomas B, enfermedad localizada, participación del mediastino.

! RECUERDA

Masas mediastínicas en hematología:

- Timoma (asociado a eritroblastopenia).
- EH esclerosis nodular (poco agresiva).
- Leucemia/linfoma linfoblástico T (muy agresivo).
- Linfoma esclerosante mediastínico (muy agresivo: célula grande B).

Aunque hay algunas características clínicas especiales en algunos subtipos histológicos determinados de linfomas (que luego se desarrollarán), la clínica de subtipos histológicos de la misma agresividad es bastante parecida entre sí.

	L. HODGKIN	LNH
Enfermedad localizada	•	
Síntomas B	•	
Mediastino	•	
Retroperitoneo-mesenterio		•
MO		•
Enfermedad extralinfática		•
Leucemia		•
Paraproteína		•

Tabla 26. Características del linfoma de Hodgkin y LNH

Clínica general de los linfomas de baja agresividad o indolentes

Las células de estos tumores tienen un comportamiento bastante parecido al de las células benignas de las que derivan. Por dicha razón, las células recirculan entre diferentes órganos del sistema linfático y la médula ósea, de ahí que el linfoma suele estar diseminado (adenopatías periféricas, expresión leucémica, esplenomegalia) en el momento del diagnóstico. Ya que se trata de linfomas de lenta reduplicación (baja agresividad), el tumor tiene un crecimiento lento e historia clínica prolongada con escasez de síntomas iniciales. Los síntomas B (sudoración profusa, pérdida de peso y fiebre) son infrecuentes y deben hacer pensar en una transformación a formas agresivas.

Paradójicamente, por la escasez de mitosis, el tumor tiene un pronóstico de vida media prolongada, pero al mismo tiempo es menos sensible

a la quimioterapia, por lo que es difícil conseguir la remisión completa. Pueden progresar a formas agresivas (MIR 00-01F, 108).

Es conveniente recordar que en el linfoma de la zona marginal extraganglionar, de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), su presentación más frecuente es la afectación gástrica.

La micosis fungoide es un linfoma T de localización cutánea. Con el tiempo evoluciona a su forma leucémica, que se denomina síndrome de Sezary.

Clínica general de los linfomas de alta agresividad

Dado que son tumores de rápida proliferación, los pacientes presentan historias de corta evolución y gran sintomatología general (síntomas B). Se pueden presentar con síntomas dolorosos u obstructivos (por ej., síndrome de vena cava superior por afectación mediastínica masiva). Asimismo, el crecimiento de las adenopatías y las megalias es muy rápido. Además es bastante frecuente la diseminación extralinfática.

Hay que recordar como afectaciones extraganglionares típicas en los linfomas B agresivos:

- **Linfoma del manto:** frecuente afectación intestinal (poliposis linfomatosa).
- **Linfoma B difuso de célula grande** con afectación primaria del SNC y mediastínica (Figura 35).
- **Linfoma primario de cavidades** con derrames serosos pleuropericárdicos.

Algunas manifestaciones clínicas típicas en los linfomas T agresivos son:

- Hipercalcemia, lesiones óseas y eosinofilia: **linfoma/leucemia T del adulto.**
- Afectación nasofaríngea en **linfoma NK/T tipo nasal.**
- Hepatoesplenomegalia masiva en **linfoma T hepatoesplénico.**
- Hipergammaglobulinemia policlonal, rash cutáneo y adenopatías en **linfoma T angioinmunoblástico.**

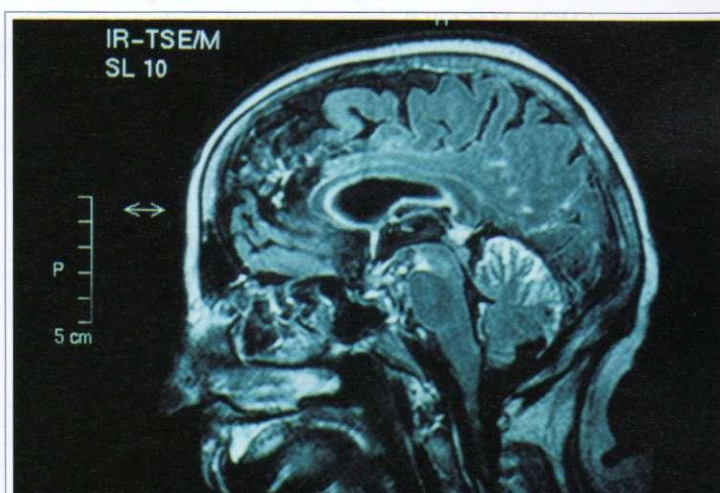


Figura 35. Infiltración del SNC por linfoma

Por tener rápido crecimiento, el pronóstico es malo si no se realiza tratamiento, pero con el tratamiento en general se consiguen remisiones completas hasta en el 80% de los casos.

Algunos de ellos, sin embargo, tiene mal pronóstico a largo plazo por la alta frecuencia de recaída: linfoma del manto, leucemia/linfoma T del adulto, linfomas T periféricos, linfoma T angioinmunoblástico, linfoma T hepatoesplénico.

14.5. Tratamiento

Linfomas indolentes o de baja agresividad

En pacientes asintomáticos y en estadios no avanzados, una opción es la actitud conservadora sin tratamiento hasta que aparezcan síntomas.

En estadios localizados, puede plantearse radioterapia local con o sin quimioterapia.

Cuando se decide iniciar tratamiento en estadios avanzados, este suele ser a base de quimioterapia, ya sea en monoterapia o en combinaciones. El tratamiento tradicional de los linfomas de baja agresividad ha sido el clorambucilo o quimioterapias poco agresivas, asociadas generalmente a esteroides. En la actualidad, se realizan tratamientos con poliquimioterapia, siempre asociados en los procesos de estirpe B con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 o rituximab, que ha mejorado las respuestas frente a la quimioterapia sola en todos los subtipos de linfoma (MIR 06-07, 115). Los protocolos de quimioterapia más usados son el CHOP, COP o CVP, y aquellos basados en fludarabina (FC, FCM). El anticuerpo monoclonal anti-CD52 se utiliza sobre todo en LLC-B. La cladribina es el tratamiento de primera línea en la tricoleucemia. Los linfomas gástricos tipo MALT estadio IE, asociados a infección por *Helicobacter pylori*, responden a la erradicación del germen.

Linfomas agresivos

El tratamiento se basa en ciclos de poliquimioterapia agresiva, como por ejemplo, CHOP. MACOP-B siempre asociada a rituximab o anti-CD20 en linfomas B (MIR 06-07, 115), con o sin autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

Factores desfavorables en el índice pronóstico internacional (IPI) (MIR 09-10, 110) para linfomas agresivos son: edad mayor de 60 años, estadios III y IV, mala situación general (*performance status* ECOG ≥ 2 o equivalente*), 2 o más localizaciones extralinfáticas y elevación de LDH sérica (MIR 02-03, 64; MIR 00-01, 114) (riesgo bajo 0-1, intermedio 2-3 y alto 4-5).

En pacientes menores de 60 años ha demostrado ser más útil el IPI ajustado a edad, que sólo contempla las variables de estado general o

performance status ≥ 2 , estadio III o IV y elevación de la LDH (riesgo bajo 0, intermedio-bajo 1, intermedio-alto 2, alto 3).

* ECOG de 2 tienen los pacientes con cama/sillón menor del 50% de las horas despierto, capacidad para deambulación y autocuidado pero incapacidad para cualquier trabajo.

14.6. Linfoma de Burkitt

Se trata de una variante de linfoma linfoblástico B. Citológicamente se observan células de tamaño intermedio-grande con citoplasma muy basófilo y vacuolado. En su histología, es bastante característica la denominada imagen de cielo estrellado (que no es patognomónica de este linfoma, ya que se observa también en otros linfomas de alta agresividad). Se caracteriza por reordenamiento *c-myc* o t(8;14) (MIR 07-08, 114).

Existen tres formas clínicoepidemiológicas:

- **Varietad africana o endémica.** Con gran relación con el virus de Epstein-Barr, con frecuencia tumores extranodales, frecuentemente en la mandíbula y también en vísceras abdominales (sobre todo, riñón, ovarios y retroperitoneo) y meninges.
- **Varietad no endémica u occidental.** Tiene menos relación con el virus EBV, con escasa frecuencia tiene participación mandibular y, sin embargo, es frecuente la afectación de vísceras abdominales.
- **Varietad epidémica asociada al SIDA.** Es similar a la variante no endémica u occidental.

El linfoma de Burkitt es la forma más agresiva de linfoma, teniendo un tiempo de duplicación tumoral *in vivo* inferior a tres días. Por este motivo, la respuesta a la quimioterapia suele producir gran destrucción celular, con el consiguiente síndrome de lisis tumoral. Para evitar dicha situación, se aconseja hidratación importante previa a la quimioterapia, alcalinización de la orina y administración de alopurinol, para evitar la nefropatía por ácido úrico.

Se trata con regímenes de quimioterapia intensiva en combinación con anti-CD20 (rituximab), con muy buena respuesta y supervivencias de hasta el 80%.

14.7. Leucemia-linfoma de célula T del adulto

Se trata de un tipo de linfoma asociado al retrovirus HTLV-I, endémico en Japón y Caribe.

Hay que recordar que es el linfoma más agresivo, tras el linfoma de Burkitt, y que presenta con frecuencia hipercalcemia y lesiones óseas (de forma similar al mieloma múltiple). En el tratamiento se ha empleado zidovudina con interferón.



Casos clínicos representativos

Un paciente de 63 años presenta adenopatías laterocervicales, axilares e inguinales. La biopsia de una adenopatía axilar muestra la presencia de células pequeñas hendidas y células grandes no hendidas con un patrón nodular, CD19 y CD20 positivas, CD5 negativas, presentando la translocación t(14;18). En relación a la enfermedad que presenta el paciente, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?

1) En el momento del diagnóstico, la mayor parte de los pacientes se hallan en un estadio avanzado (III o IV).

- 2) Desde el punto de vista clínico, es un linfoma generalmente indolente.
- 3) La curación de los enfermos es muy improbable, sobre todo para los de estadio avanzado.
- 4) La mayoría de los enfermos no presentan síntomas B al diagnóstico.
- 5) Su transformación histológica a un linfoma agresivo es muy infrecuente.

MIR 05-06, 117; RC: 5

MIELOMA MÚLTIPLE Y OTRAS NEOPLASIAS DE LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS

Orientación MIR

Tema muy importante, en especial la clínica, hallazgos de laboratorio y diagnóstico diferencial con GMSI. En webcast existe un esquema práctico de aplicación a casos clínicos con paraproteína.

Aspectos esenciales

- 1 Neoplasia medular de células plasmáticas (infiltración $\geq 10\%$).
- 2 Hay que pensar en mieloma ante una analítica de un varón de edad avanzada con anemia con \uparrow VSG (Dd. arteritis de células gigantes), fenómeno de "rouleaux", hipercalcemia, pico monoclonal o hipergammaglobulinemia.
- 3 No obstante, ante un paciente con paraproteína o pico monoclonal aislado, lo más frecuente es la gammapatía monoclonal de significado incierto (plasmocitosis $< 10\%$), que no se trata.
- 4 En el mieloma, a nivel clínico, el síntoma más frecuente es el dolor óseo (osteólisis en huesos hematopoyéticos, recuerda las 3 "C": cráneo, costillas, columna). ¡¡No sirve la gammagrafía para localizar el mieloma!! Hay que hacer Rx.
- 5 La primera causa de muerte es infecciosa, consecuencia de la alteración de la inmunidad humoral (= LLC).
- 6 La segunda causa de muerte es por insuficiencia renal. Recuerda la proteinuria de Bence-Jones (el MM es la única gammapatía monoclonal con expresión urinaria), riñón del mieloma, síndrome de Fanconi.
- 7 El mieloma en estadio asintomático (= LLC) o en estadio quiescente no se trata. El tratamiento ideal es el trasplante autólogo. Si no es posible (> 70 años), se da melfalán.
- 8 Principal factor pronóstico: respuesta al tratamiento. Recuerda la $\beta 2$ -microglobulina como indicador de la masa tumoral.
- 9 Hay que pensar en enfermedad de Waldenström ante un tumor linfoplasmocitario con infiltración medular $\geq 10\%$, secretor de IgM (pentamérica = hiperviscosidad), y que, a diferencia del mieloma, causa adenopatías y esplenomegalia. Tto. cladribina, si hay síntomas.

15.1. Mieloma múltiple

Concepto

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que derivan de un mismo clon.

Epidemiología

La incidencia de mieloma múltiple aumenta con la edad siendo la mediana de edad en el momento del diagnóstico 68 años. Afecta más a varones que a mujeres y su incidencia es el doble en la raza negra que en la blanca. Representa un 1% de todos los cánceres y un 13% de las neoplasias hematológicas. Su etiología es desconocida.

Patogenia y clínica (MIR 00-01, 255; MIR 99-00, 29; MIR 99-00F, 215)

Del 20 al 30% de las personas con mieloma están asintomáticas y su diagnóstico es casual, al encontrarse una velocidad de sedimentación globular elevada, anemia leve o la presencia de una paraproteína en la sangre. En

? Preguntas

- MIR 07-08, 115
- MIR 06-07, 116
- MIR 04-05, 118
- MIR 02-03, 72
- MIR 01-02, 112
- MIR 00-01, 255
- MIR 99-00, 29, 30
- MIR 99-00F, 129, 133, 215
- MIR 98-99, 116, 124
- MIR 98-99F, 134

algunos casos, el mieloma no progresa con el paso del tiempo, denominándose entonces mieloma indolente o quiescente.

- **Enfermedad ósea.** Se debe a la aparición lesiones osteolíticas. La osteólisis se produce como consecuencia de la proliferación de células tumorales y de la destrucción del hueso por parte de los osteoclastos activados por la acción de factores estimulantes de los osteoclastos segregados por las propias células tumorales.

El dolor óseo es el síntoma más frecuente del mieloma múltiple (MIR 06-07, 116) (aparece en el 70% de los pacientes). Se manifiesta como dolores de espalda y costillas que empeoran con los movimientos (a diferencia de los dolores de las metástasis de tumor sólido que duelen por la noche). Ante un dolor localizado y persistente en un paciente con mieloma hay que sospechar una fractura patológica.

Las lesiones osteolíticas del mieloma predominan en huesos hematopoyéticos, tales como el cráneo (Figura 36), costillas, vértebras, pelvis y epífisis de huesos largos. Ocasionalmente no existen lesiones osteolíticas, sino una osteoporosis difusa, por lo que el mieloma múltiple debe estar en el diagnóstico diferencial de las osteoporosis de causa desconocida.

Como consecuencia de las lesiones óseas, puede haber compresión radicular o medular por aplastamientos vertebrales.

En ocasiones puede existir lesión ósea esclerótica, fundamentalmente en una variedad de mieloma que forma parte del síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalias, endocrinopatía, pico monoclonal sérico, alteraciones cutáneas).

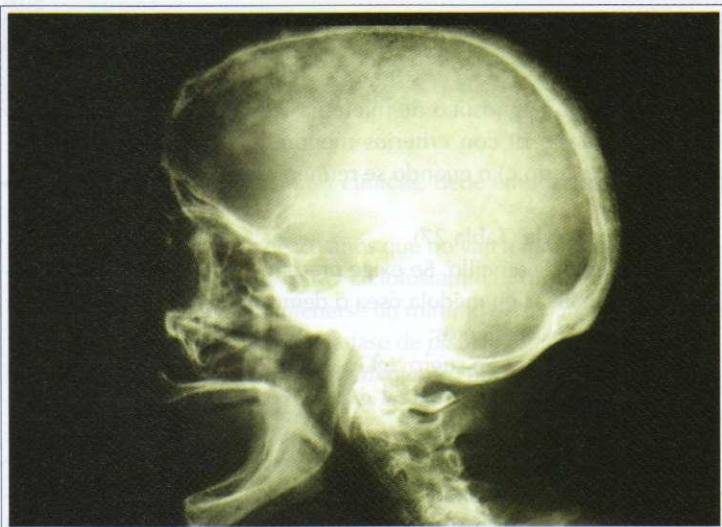


Figura 36. Mieloma múltiple. Lesiones osteolíticas en cráneo

- **Infecciones.** Como consecuencia de la alteración de la inmunidad humoral, disminución de la concentración de inmunoglobulinas normales y tratamiento con corticoides y agentes quimioterápicos, aumenta el riesgo de padecer infecciones, generalmente por gérmenes encapsulados, fundamentalmente neumonía y pielonefritis siendo los patógenos habituales: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* en los pulmones y *Escherichia coli* y otros gramnegativos en el riñón.
- **Afectación renal.** El grado de insuficiencia renal depende fundamentalmente de:
 - **La hipercalcemia:** produce hipercalcemia y diuresis osmótica que conduce a una depleción de volumen y a un fallo renal prerrenal. También puede producir depósitos de calcio conduciendo a una nefritis intersticial.
 - **Excreción de cadenas ligeras** (causa más frecuente de insuficiencia renal en MM): proteinuria de Bence-Jones, su mecanismo de nefrotoxicidad es desconocido.

- **Otras causas que aceleran la insuficiencia renal:** hiperuricemia, amiloidosis, pielonefritis de repetición, síndrome de hiperviscosidad, consumo de AINE e infiltración del riñón por células plasmáticas.

Hasta en el 50% de los casos de mieloma existe insuficiencia renal, que es la segunda causa de muerte después de las infecciones.

La característica histológica del mieloma en el riñón recibe el nombre de riñón de mieloma, que presenta cilindros eosinófilos en los túbulos contorneados distales y colectores. Estos cilindros están compuestos por cadenas ligeras monoclonales rodeadas por células gigantes. La manifestación más precoz de la lesión tubular es un síndrome de Fanconi del adulto (acidosis tubular proximal renal tipo II).

- **Insuficiencia de médula ósea.** Se produce anemia como consecuencia del proceso mieloptísico de ocupación de la médula ósea por las células plasmáticas.
- **Hipercalcemia.** Hasta en el 30% de los mielomas, siempre con gran masa tumoral. La hipercalcemia produce síntomas tales como astenia, anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento y confusión.
- **Hiperviscosidad.** Es menos frecuente que en la enfermedad de la macroglobulinemia. Aparece fundamentalmente en mielomas IgM (que son excepcionales) y en mielomas de tipo IgG 3, y con menos frecuencia, mieloma IgA. El síndrome de hiperviscosidad se caracteriza por la presencia de alteraciones neurológicas, visuales (fondo de ojo con venas tortuosas y dilatadas), alteraciones hemorrágicas, insuficiencia cardíaca y circulatoria.

! RECUERDA

Hay dos formas de hiperviscosidad sanguínea:

- Sérica: ↑ paraproteína (enfermedad de Waldenström): diátesis hemorrágica. Tto: plasmaféresis.
- Celular: ↑ eritrocitos (policitemia vera): diátesis trombótica. Tto: anticoagulación.

- **Plasmocitomas extramedulares.** Son masas tumorales que aparecen fuera de la médula ósea, y son especialmente frecuentes en el tejido linfoide ORL. Es de destacar que en el mieloma no suele haber adenopatías ni otras organomegalias.

Pruebas complementarias

(MIR 04-05, 118; MIR 98-99, 124)

Hemograma y frotis de sangre periférica

Desde el punto de vista hematológico, es característica la anemia normocítica normocrómica con una gran elevación de la velocidad de sedimentación globular (hay que recordar que, en personas ancianas, anemia y velocidad de sedimentación elevada también puede significar arteritis de células gigantes).

En fases avanzadas, como consecuencia de la mieloptisis, se produce leucopenia y trombopenia, y además aparecen células plasmáticas en la sangre periférica (leucemia de células plasmáticas).

Estudio de la hemostasia

Pueden existir alteraciones de la coagulación, tales como prolongación del tiempo de hemorragia por alteración plaquetaria por la paraproteína.

teína (enfermedad de Von Willebrand adquirida), y también un efecto antitrombina.

Aspirado/biopsia de médula ósea

La médula ósea presenta un porcentaje de células plasmáticas superior al 10%, siendo criterio mayor cuando es más del 30% (MIR 02-03, 72).

Estudio del componente monoclonal

Presente en suero u orina en un 97% de los pacientes.

• Estudios en sangre:

- Electroforesis de proteínas séricas: se obtiene un proteinograma donde se objetiva una banda densa que corresponde a la paraproteína (pico monoclonal) o componente M.
- Inmunofijación: caracteriza el tipo de componente monoclonal. En orden de frecuencia, en sangre se objetiva IgG en el 50% de los casos, IgA en el 20%, cadenas ligeras en el 20%, IgD (el mieloma IgD puede manifestarse como un mieloma de cadenas ligeras), IgE, IgM y biclonales < 10%. Alrededor del 3% de los mielomas no son secretores de paraproteína.
- Cuantificación de las inmunoglobulinas: la nefelometría es el método más utilizado, es útil para cuantificar IgG, IgA e IgM pero no es exacta en la cuantificación del componente M.
- Cuantificación de cadenas ligeras y componente monoclonal libres en plasma: permite obtener valores cuantitativos de los picos monoclonales. Es una de las mayores aportaciones en el campo del diagnóstico y respuesta al tratamiento del MM en los últimos años.

• Estudios en orina:

- Detección del componente monoclonal mediante electroforesis en orina de 24 horas.
- Detección de cadenas ligeras, lo que recibe el nombre de proteinuria de Bence-Jones. Se realiza mediante electroforesis.
- Cuantificación de cadenas ligeras libres en orina.

Bioquímica sérica

Puede existir asimismo hipercalcemia, hiperuricemia y elevación de la viscosidad sérica. Un parámetro fundamental es la elevación de la β 2-microglobulina, cuya concentración refleja directamente la masa tumoral de mieloma (dicha proteína no es patognomónica del mieloma múltiple, apareciendo también en otras neoplasias del sistema linfático tales como linfomas, e incluso en procesos linfoides no neoplásicos, como ocurre en el SIDA).

Estudio radiológico

- **Serie ósea:** en el estudio de las lesiones óseas del mieloma, es fundamental la realización de radiografías.
- **Gammagrafía ósea:** tiene menos utilidad, a consecuencia de la supresión de la formación osteoblástica de hueso nuevo asociada a mieloma, que impide la captación de isótopos por el hueso.
- **Resonancia magnética nuclear:** es un método sensible para comprobar si existe compresión medular o de raíces nerviosas en pacientes con síndromes dolorosos.

Diagnóstico

El diagnóstico se puede llevar a cabo a través de los criterios de Swog o de Kyle:

- **Criterios de Swog** (Tabla 27).

CRITERIOS DE SWOG		
Criterios mayores	A	Plasmocitoma en biopsia tisular
	B	Células plasmáticas en médula ósea superiores al 30%
	C	Pico monoclonal sérico superior a 3,5 g/dl si es IgG Pico monoclonal sérico superior a 2 g/dl si es IgA Proteinuria de cadenas ligeras superior a 1 g al día
Criterios menores	1	Celularidad plasmática en médula ósea entre el 10% y el 30%
	2	Pico monoclonal inferior al considerado como criterio mayor
	3	Lesiones osteolíticas radiológicas
	4	Disminución de inmunoglobulinas normales
CRITERIOS DE KYLE		
1	Más de 10% de células plasmáticas en médula ósea	
2	Demostración de plasmocitoma	
3	Componente M en suero: IgG > 3 g/dl, IgA > 2 g/dl	
	Cadenas ligeras en orina >1 g/24 h	
	Lesiones osteolíticas	

Tabla 27. Criterios diagnósticos de mieloma múltiple

Se considera diagnóstico de mieloma cuando se reúne el criterio a) o el criterio b) con criterios menores, cuando existe aisladamente el criterio c) o cuando se reúnen criterios menores entre sí.

- **Criterios de Kyle** (Tabla 27).

De empleo más sencillo. Se exige presencia de más de 10% de células plasmáticas en médula ósea o demostración de plasmocitoma más uno de los siguientes:

- 1) Componente M en suero: IgG > 3 g/dl, IgA > 2 g/dl.
- 2) Cadenas ligeras en orina >1 g/24 h.
- 3) Lesiones osteolíticas.

Además de los parámetros dependientes de la masa tumoral y la insuficiencia renal son factores de mal pronóstico la edad superior a 60 años, el mal estado general, falta de respuesta terapéutica (MIR 99-00F, 133), elevado índice mitótico tumoral, hipoalbuminemia y alteraciones citogenéticas complejas o del cromosoma 13.

Estadificación

Estadios del mieloma según Durie-Salmon (Tabla 28) (MIR 99-00F, 129).

Tratamiento (MIR 07-08, 115)

- En fases iniciales, cuando el paciente no presenta sintomatología, no es imprescindible el tratamiento, ya que este no prolonga la supervivencia (MIR 07-08, 115; MIR 98-99, 116). Tampoco requiere tratamiento el denominado mieloma latente o quiescente.

ESTADIO	CONDICIONES	MASA TUMORAL
I	Todas las enumeradas	Baja
	1. Hemoglobina > 10 g/dl	
	2. Calcemia < 12 mg/dl	
	3. Radiología ósea normal o con lesión única	
	4. Paraproteína poco elevada: a. IgG < 3 g/dl b. IgA < 3 g/dl c. Cadenas ligeras en orina < 4 g/día	
II	No cumple I ni II	Intermedia
III	Uno o más de:	Alta
	1. Hemoglobina < 8,5 g/dl	
	2. Calcemia > 12 mg/dl	
	3. Lesiones osteolíticas intensas	
	4. Paraproteína muy elevada: a. IgG > 7 g/dl b. IgA > 5 g/dl c. Cadenas ligeras en orina > 12g/día	
Subclasificación: A: creatinina sérica < 2 mg/100 ml; B: creatinina sérica ≥ 2 mg/100 ml		

Tabla 28. Estadios del mieloma según Durie-Salmon

RECUERDA

En hematología, de las enfermedades que no se tratan en estadios asintomáticos se ha visto el MM y la LLC. Otros ejemplos en el MIR son la hiperuricemia, sarcoidosis, Paget...

- Cuando hay manifestaciones clínicas, debe empezarse tratamiento quimioterápico.
 - Pacientes mayores de 70 años que no van a recibir autotrasplante: melfalán (Figura 37) o ciclofosfamida con prednisona. Este tratamiento debe mantenerse un mínimo de un año en pacientes que hayan conseguido una fase de *plateau* (enfermedad estable). Como tratamiento de mantenimiento, pueden utilizarse esteroides o talidomida.

Mieloma melfalán

Figura 37. Regla mnemotécnica

- Pacientes menores de 70 años: la inducción se realiza con poliquimioterapia tipo bortezomib (un inhibidor del proteasoma) más dexametasona en dosis altas, talidomida más dexametasona, o lenalidomida más dexametasona, para pasar a la fase de consolidación con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

Las reacciones adversas de estos fármacos pueden condicionar el esquema de tratamiento, las más conocidas son: talidomida produce trombosis y neuropatía periférica, lenalidomida trombosis y citopenias, las complicaciones más frecuentes asociadas al bortezomib son la neuropatía periférica y la diarrea. Es necesario instaurar tratamiento profiláctico con AAS o HBPM debido al riesgo trombótico inducido por talidomida y lenalidomida.

- Los bifosfonatos, como el zolendronato, se han demostrado útiles en la prevención y manejo de la enfermedad ósea.
- La clínica derivada de la compresión medular aguda por plasmocitoma vertebral es indicación de radioterapia urgente.

Se considera remisión completa la ausencia de paraproteína en suero y orina, determinada por inmunofijación y mantenida un mínimo de seis semanas, desaparición de plasmocitomas, existencia de menos de un 5% de células plasmáticas en médula ósea y la estabilización del número y tamaño de lesiones osteolíticas.

Variantes clínicas del mieloma múltiple

- **Mieloma Smoldering** (quiescente o indolente). Forma poco frecuente de mieloma en estadio I, asintomático, de muy lenta evolución y larguísima supervivencia, que no requiere tratamiento, comportándose en este sentido de forma parecida a la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) (MIR 98-99F, 134).
- **Mieloma no secretor**. Representa aproximadamente un 3% de los mielomas. En ellos existe ausencia de proteína M.
- **Leucemia de células plasmáticas**. Representa entre un 2-5% de los casos de mieloma. Se caracteriza por la presencia de más de un 20% células plasmáticas (del total de leucocitos) en la sangre periférica. Puede ser primaria o aparecer en la evolución de un mieloma (generalmente IgD o IgE). Es una enfermedad agresiva con una corta supervivencia.

Pronóstico

ESTADIO	NIVEL β -2	ALBÚMINA	SUPERVIVENCIA
I	< 3,5 mg/dl	≥ 3,5 g/dl	62 meses
II	< 3,5 mg/dl o 3,5-5,5 mg/dl	< 3,5 g/dl	44 meses
III	> 5,5 mg/dl		29 meses

Tabla 29. Pronóstico del mieloma múltiple

15.2. Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS/GMSI) (Tabla 30)

Afecta al 1% de la población mayor de 50 años y al 3% de los mayores de 70 años. A diferencia del resto de enfermedades por paraproteínas, la persona se encuentra asintomática y no hay signos de enfermedad (anemia, insuficiencia renal, lesiones osteolíticas, hipercalcemia).

El componente monoclonal en suero es escaso (IgG < 3 g/dl, IgA < 2 g/dl), la proteinuria de Bence-Jones es mínima o negativa y la plasmocitosis medular es inferior al 10%.

Hay que recordar que hasta un 25% de los casos desarrollan otras enfermedades asociadas a paraproteínas, tales como el mieloma múltiple, la macroglobulinemia o amiloidosis.

No requiere tratamiento (MIR 01-02, 112).

	MIELOMA MÚLTIPLE	GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO
Frecuencia	+	++++
Síntomas, signos y complicaciones	Dolor óseo, lesiones óseas, compresión radicular o medular, polineuropatía, infecciones, insuficiencia renal, insuficiencia de la MO, hipercalcemia, hiperviscosidad (alt. neurológicas, visuales, hemorrágicas, ICC...)	Asintomático por definición No hay anemia insuficiencia renal, hipercalcemia ni lesión ósea
Proteinuria de Bence-Jones	++	Menos frecuente e intensa
Índice de timidina tritiada	> 1%	< 1%
Celularidad plasmática en MO	> 10% (criterio menor) > 30% (criterio mayor)	< 10%
Epidemiología	Más frecuente en edad media o avanzada	1% de la población > 50 años 10% de la población > 75 años
Componente M	<ul style="list-style-type: none"> Pico monoclonal sérico > 3,5 g/dl si es IgG, 2 g/dl si es IgA, o proteinuria de cadenas ligeras mayor de 1 g al día (criterio mayor) Pico monoclonal sérico inferior al criterio mayor (criterio menor) 	<ul style="list-style-type: none"> Pico monoclonal sérico < 3 g/dl Proteinuria de Bence-Jones en orina generalmente negativa
Pronóstico	Malo	Bueno
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Si es asintomático, no requiere tratamiento Si tiene manifestaciones clínicas, quimioterapia (melfalán o ciclofosfamida con prednisona) 	<ul style="list-style-type: none"> No requiere tratamiento 25% evolucionan a mieloma

Tabla 30. Diferencias entre MM y GMSI

15.3. Otros trastornos de las células plasmáticas

Plasmocitomas

Representan 3-5% de las neoplasias de células plasmáticas. Más frecuentes en varones de mediana edad (55 años) se suelen tratar, al menos inicialmente, con radioterapia local.

- **Solitario del hueso.** Se localizan en huesos con actividad hematopoyética. Por frecuencia: vértebras (dorsales), costillas, cráneo, pelvis, fémur, clavícula y escápula. Se presentan como dolor localizado en el lugar de la lesión o secundario a fractura patológica. La mayoría presentan proteína M.
- **Extraóseo (o extramedular).** La mayoría aparecen en el tracto respiratorio superior. Otros lugares son: tracto digestivo, ganglios lin-

fáticos, vejiga, SNC, mama, tiroides, testículos y piel. Dan clínica relacionada con la ocupación de espacio. Menos de la mitad expresan proteína M. Diagnóstico diferencial con linfoma (MALT) de la zona marginal.

Enfermedades por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (Tabla 31)

- **Amiloidosis primaria.** Depósito de amiloide tipo AL, constituido por cadenas ligeras, que se tiñen con la tinción del rojo Congo. Existe infiltración de hígado, bazo, piel, sistema nervioso, lengua, riñón con síndrome nefrótico (MIR 99-00, 30), corazón y alteraciones de la coagulación por alteración del factor X. El tratamiento es el autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.
- **Enfermedad de las cadenas pesadas:**
 - **Enfermedad de las cadenas pesadas γ** (o enfermedad de Franklin). Se trata de un linfoma agresivo con frecuente participación del anillo linfático de Waldeyer.
 - **Enfermedad de las cadenas pesadas α** (o enfermedad de Seligman). Denominado también linfoma mediterráneo, es dos veces más frecuente que la enfermedad de Franklin, también de curso agresivo. Ocasiona malabsorción con frecuencia y no suele presentar un pico monoclonal llamativo en sangre, ya que la paraproteína queda fundamentalmente localizada en la pared intestinal, con lo que el diagnóstico suele ser difícil.
 - **Enfermedad de las cadenas pesadas μ .** Se trata de casos excepcionales de leucemia linfática crónica B. Presenta cadenas ligeras en orina, a diferencia de los procesos anteriores.
- **Mieloma osteosclerótico** (síndrome POEMS o síndrome de Crow-Fukase).
- **Enfermedad de Waldenström.** Se trata de un tumor linfoplasmocitario secretor de IgM con infiltración de médula ósea mayor del 10%. Presenta síndrome de hiperviscosidad con más frecuencia que el mieloma múltiple, así como adenopatías y esplenomegalia, rasgos que no presenta el mieloma. También puede existir anemia inmuno-hemolítica por crioprecipitación (MIR 99-00F, 133). Respecto al tratamiento, se realiza plasmaféresis si existe hiperviscosidad y fludarabina o cladribina. Los casos asintomáticos no precisan tratamiento.

	PARAPROTEÍNA EN ORINA	Ig	MÉDULA ÓSEA
Mieloma	+++	G: Cadenas ligeras	Células plasmáticas
Waldenström	No o poca	M	Células infoplasmocitarias
Gammapatía monoclonal significado incierto	No o poca	Cualquiera	Células plasmáticas

Tabla 31. Gammapatías monoclonales



Casos clínicos representativos

Un varón de 76 años, fumador, sin otros antecedentes significativos, consulta por un cuadro de malestar general, disnea y dolores óseos generalizados. El cuadro se ha desarrollado de forma gradual en los últimos 2 meses. La exploración física no aporta datos significativos. Hemograma: leucocitos 6.500 (29% neutrófilos, 1% cayados, 22% linfocitos, 5% monocitos, 2% eosinófilos, 1% basófilos), hemoglobina 8,2 g/dl, VCM 90 fL, plaquetas 115.000, VSG 120. En el autoanalyzer, destaca una urea de 150 mg/dl (normal < 60), creatinina 2,8 mg/dl (normal < 1,5), proteínas totales 8,5 g/dl (normal: 5,5 - 8), y una albúmina 2,3 g/dl (normal: 3,5 - 5,5). Las pruebas de función hepática son normales. El ionograma muestra Na 135 mEq/l, K 5,3 mEq/L, Cl 101 mEq/l, Ca 10,8 mg/dl. En la orina elemental, se observa una proteinuria de 4,0 g/l. La placa de tórax muestra hiperinsuflación pulmonar, aumento de los hilos pulmonares que se interpreta como secundario a hipertensión pulmonar, y osteoporosis vertebral. ¿Cuál sería su propuesta?

- 1) Solicitar un proteinograma y una serie ósea para completar el estudio.
- 2) Solicitar una biopsia de arteria temporal e iniciar tratamiento con esteroides.
- 3) Solicitar una citología de esputo y un estudio de sangre oculta en heces.
- 4) Remitir al enfermo a un Servicio de Nefrología.
- 5) Solicitar una determinación de antígeno prostático específico.

MIR 99-00F, 215; RC: 1

Una mujer de 62 años consulta por dolores óseos, fundamentalmente en la espalda. En el hemograma se detecta anemia normocítica. La VSG es normal y la electro-

foresis de proteínas muestra hipogammaglobulinemia severa, pero no componente monoclonal. En el estudio morfológico de la médula ósea, se detecta un 45% de células plasmáticas. La función renal está alterada y el paciente no refiere otra sintomatología. Su sospecha diagnóstica principal es:

- 1) Amiloidosis.
- 2) Hipogammaglobulinemia policlonal.
- 3) Mieloma de Bence-Jones.
- 4) Enfermedad de cadenas pesadas.
- 5) Macroglobulinemia de Waldenström.

MIR 02-03, 72; RC: 3

Indique cuál de las siguientes afirmaciones es INCORRECTA, en relación con un paciente asintomático que reúne los criterios de una gammapatía monoclonal de significado incierto:

- 1) La plasmocitosis medular es inferior al 10%.
- 2) Puede asociarse con un síndrome nefrótico por amiloidosis AL.
- 3) El índice de timidina tritriada es inferior al 1%.
- 4) La incidencia aumenta con la edad.
- 5) En más del 10% se observa progresión a mieloma múltiple a largo plazo.

MIR 99-00, 30; RC: 2

HEMOSTASIA. GENERALIDADES

Orientación

MIR

Interesa entender la fisiología básica y las principales pruebas de laboratorio.

Aspectos esenciales

- 1 Hemostasia primaria: interacción vaso lesionado y plaquetas. Prueba: tiempo de hemorragia, Ivy. Su alteración: sangrado en piel y mucosas.
- 2 Hemostasia secundaria: coagulación. Su alteración: hemorragia tejidos blandos (hematoma psoas, hemartros...).
- 3 Vía intrínseca: factores XII, XI, IX y VIII. Prueba: TTPa, cefalina (incide la heparina).
- 4 Vía extrínseca: VII. Prueba: TP o Quick (inciden anticoagulantes orales como warfarina).
- 5 Vía común: X, V, II y I. Prueba: TT. Valora el fibrinógeno.
- 6 Factores vitamina K-dependientes: II, VII, IX, X, proteína C y S.
- 7 Fibrinólisis: plasminógeno activado por t-PA fundamentalmente. Da PDF.
- 8 Inhibidores de la coagulación: antitrombina III, el más importante. También proteínas C y S.

16.1. Fisiología de la hemostasia

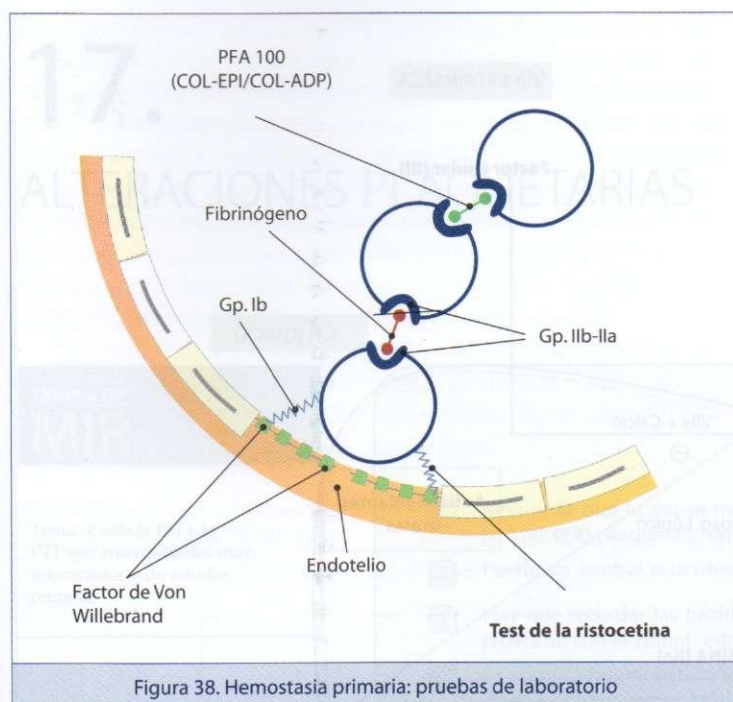
Hemostasia primaria (Figura 38)

Se trata de la respuesta inicial a la ruptura vascular, como consecuencia de la acción del propio vaso sanguíneo y de las plaquetas, y comprende los siguientes fenómenos (Figura 39):

- **Contracción vascular.** Depende fundamentalmente de un reflejo nervioso iniciado por el dolor y el traumatismo (contracción miógena de la pared vascular por lesión directa).
- **Adhesión plaquetaria.** Al colágeno subendotelial expuesto tras el traumatismo, a través de la glucoproteína de membrana plaquetaria Ib, y mediado por el factor Von Willebrand (factor vW) sintetizado en el endotelio.
- **Activación plaquetaria.** A medida que las plaquetas se adhieren al endotelio se activan (también lo hacen por la trombina), ocurriendo una serie de hechos trascendentales:
 - Cambio de forma. Pasan de discos aplanados a esferas que emiten múltiples pseudópodos, y al mismo tiempo reorganizan el citoesqueleto celular.
 - Liberación y oxidación del ácido araquidónico a través de la enzima ciclooxigenasa, para formar finalmente tromboxano A2 (TxA2), que a su vez induce a vasoconstricción y agregación plaquetaria (MIR 01-02, 225).
 - Reordenamiento de fosfolipoproteínas de membrana, con capacidad de ligar el factor X y activar la coagulación sanguínea.
 - Secreción de gránulos plaquetarios (ADP, PDGF, serotonina, calcio, etc.), con capacidad de reclutar más plaquetas, aumentar la actividad plaquetaria y reclutar células inflamatorias y fibroblastos para el proceso de reparación.
- **Agregación plaquetaria** (MIR 08-09, 235). Cuando las plaquetas son expuestas a alguno de los agonistas que inician la activación (ADP, TxA2, trombina, colágeno), comienzan a expresar glicoproteína IIb/IIIa en su superficie, que reconoce dos secuencias presentes en el fibrinógeno y permite formar puentes entre plaquetas activadas.

Preguntas

- MIR 08-09, 235
- MIR 05-06, 247
- MIR 04-05, 249
- MIR 01-02, 225

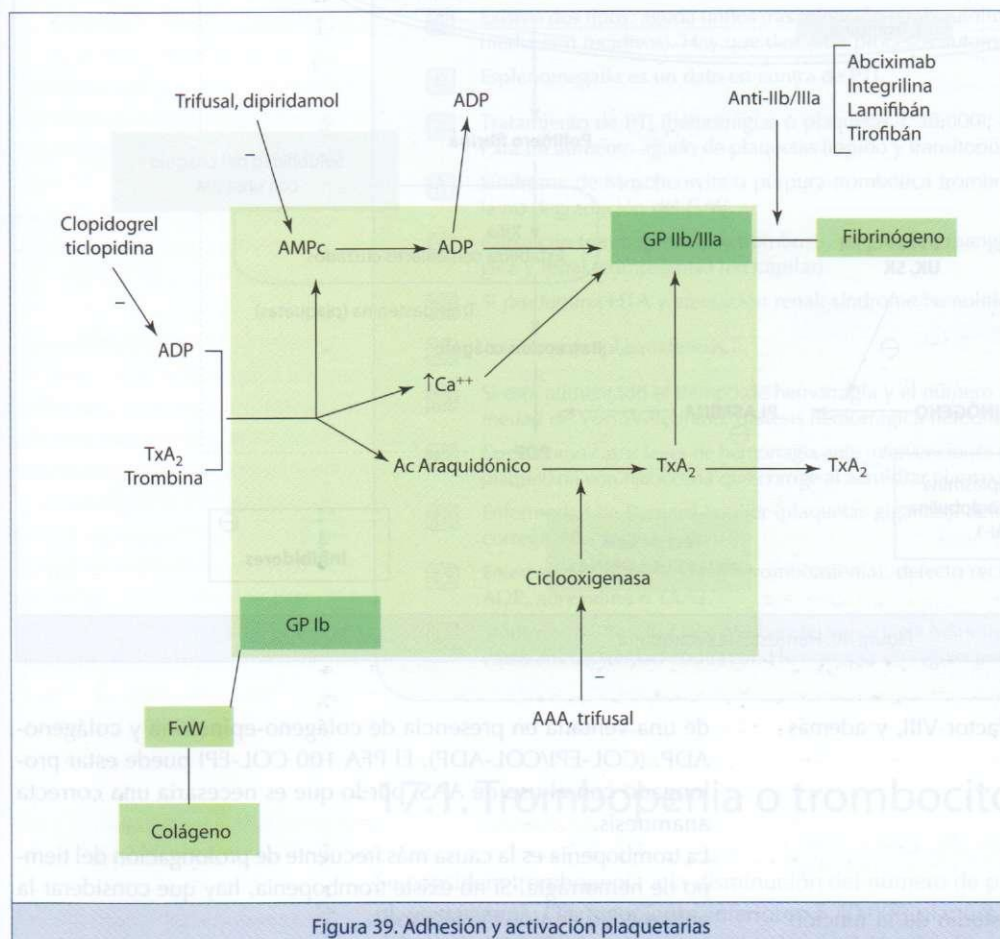


- **Factores dependientes de la vitamina K.** Tienen síntesis hepática, actuando como coenzima la vitamina K, que es necesaria para la carboxilación del ácido glutámico, imprescindible para reaccionar con el calcio y con los fosfolípidos plaquetarios y tisulares. Son factores dependientes de vitamina K la protrombina o factor II, VII, IX, X y las proteínas C y S.
- **Factores sensibles a la trombina.** Fibrinógeno o factor I, y los factores V, VIII, XI y XIII. Además, activa la proteína C.
- **Factores del sistema de contacto** (cuando la sangre contacta con una superficie eléctricamente negativa). Constituyen los primeros pasos de la coagulación y son los factores XII, XI, quininógeno de alto peso molecular y precalicreína.

Además de estos factores de coagulación, que son proteínas plasmáticas, son necesarios fosfolípidos de las plaquetas y los tejidos, y calcio, que actúa como puente entre ambos grupos.

Existen varias **vías de la coagulación** (MIR 04-05, 249):

- **Vía intrínseca de la coagulación.** Constituida por la activación secuencial de los factores XII, XI, IX, VIII, X y V.
- **Vía extrínseca de la coagulación.** Activación secuencial de protrombina tisular o factor III, VII, X y V.



Tras la convergencia de ambas vías en los factores X y V, se produce posteriormente la activación de la protrombina o factor II en trombina, que a su vez dará lugar a:

- Formación de fibrina a partir de fibrinógeno o factor I.
- Agregación plaquetaria y secreción de gránulos plaquetarios (es decir, la trombina produce una nueva reactivación de la hemostasia primaria).
- Activación de los factores V, VIII, XI y XIII.
- Activación de la proteína C.
- Activación del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI).

Sistema de la fibrinólisis

Tiene como finalidad la destrucción de la fibrina, dando lugar a los llamados productos de degradación de la fibrina. Esta acción se realiza por medio del plasminógeno activado a plasmina.

La activación del plasminógeno tiene lugar fundamentalmente por los llamados activadores tisulares del plasminógeno (t-PA, de origen endotelial), y también por otros factores como el factor XII activado, el sistema de las quininas y la calicreína.

Hemostasia secundaria (Figura 40)

Llamada también plasmática, coagulación propiamente dicha. Su finalidad es la formación de un coágulo estable de fibrina.

Los factores de la coagulación se pueden subdividir en los siguientes grupos:

Inhibidores fisiológicos de la coagulación y fibrinólisis

El más importante es la antitrombina III (AT-III), que produce una inhibición de la trombina, actividad que se acelera por la acción de la heparina o de sustancias heparinoides de las células endoteliales. Como otros factores inhibidores de la coagulación están: la proteína C, proteína S y el inhibidor de la vía del factor tisular. La proteína C se une a la proteína

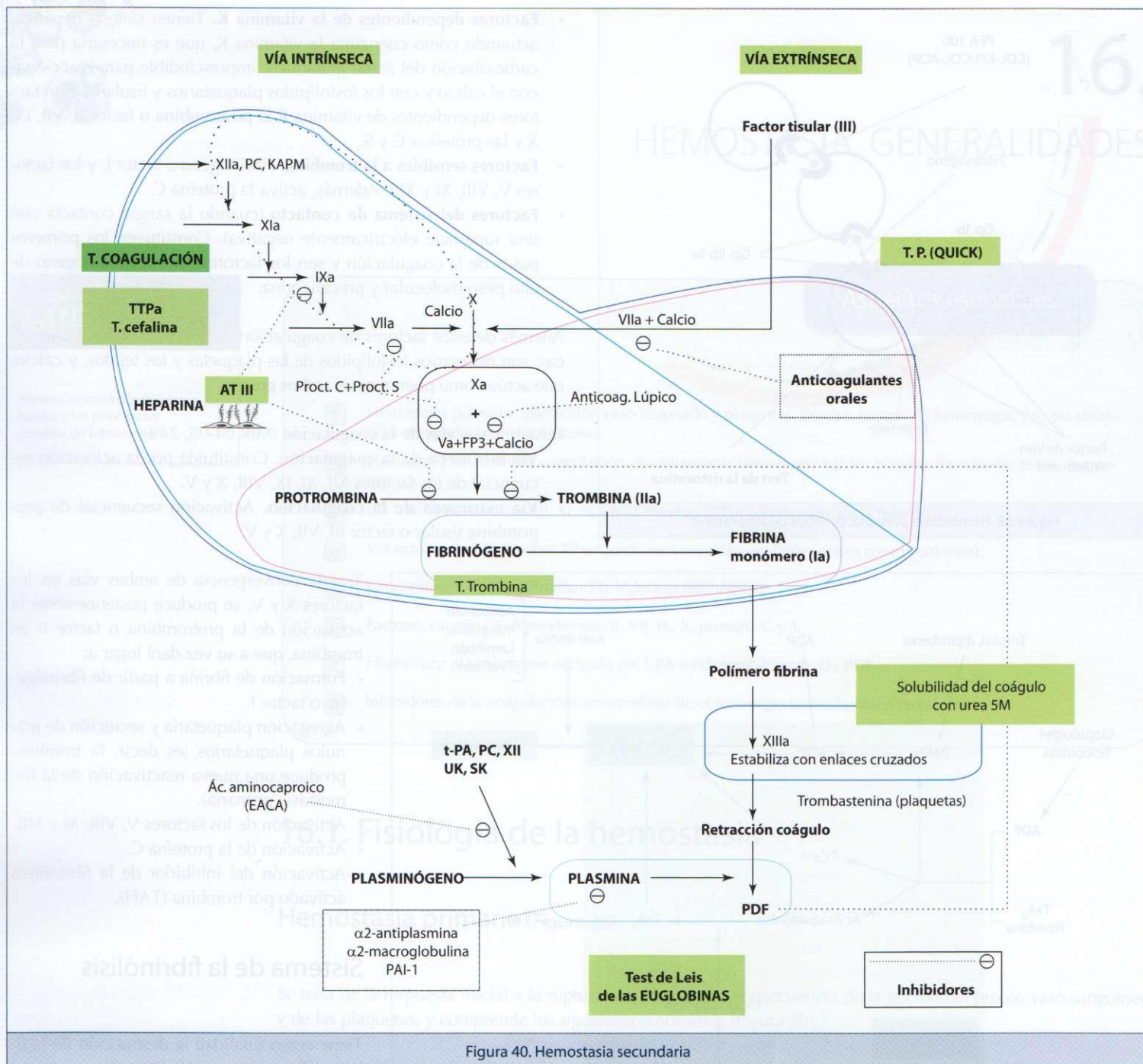


Figura 40. Hemostasia secundaria

S y produce una inactivación del factor V y del factor VIII, y además aumenta la liberación del t-PA.

Estudio de la función hemostática

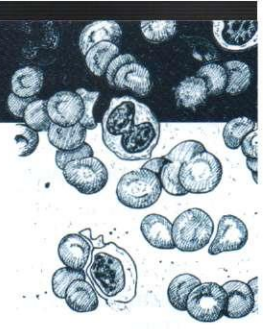
Entre las diferentes pruebas de laboratorio para estudio de la función hemostática, destacan:

- **Número de plaquetas.** Debe tenerse en cuenta que la trombopenia es la causa más frecuente de trastorno hemorrágico.
- **Tiempo de hemorragia** (una de sus variantes es el denominado tiempo de Ivy). El tiempo de hemorragia mide la actividad de la hemostasia primaria y, por tanto, se altera en enfermedades del vaso sanguíneo, trombopenias y enfermedades de la función plaquetaria.
- **Test de funcionalismo plaquetario PFA 100.** Sustituye al tiempo de hemorragia y valora el tiempo de obturación (en segundos)

de una ventana en presencia de colágeno-epinefrina y colágeno-ADP. (COL-EPI/COL-ADP). El PFA 100 COL-EPI puede estar prolongado con el uso de AAS, por lo que es necesaria una correcta anamnesis.

La trombopenia es la causa más frecuente de prolongación del tiempo de hemorragia. Si no existe trombopenia, hay que considerar la enfermedad de Von Willebrand.

- **Tiempo de protrombina** (una de sus variantes es el índice de Quick). Mide la actividad en la coagulación extrínseca y sirve para el control de la anticoagulación oral, ya que el primer factor que disminuye al actuar los anticoagulantes orales es el factor VII.
- **Tiempo de tromboplastina parcial activada** (tiempo de cefalina-kaolin). Mide la actividad de la coagulación intrínseca y sirve para monitorizar el tratamiento con heparina no fraccionada.
- **Tiempo de trombina.** Mide la actividad del fibrinógeno.



17.

ALTERACIONES PLAQUETARIAS

Orientación

MIR

Tema donde la PTI y la PTT son enfermedades muy importantes y de estudio rentable.

Aspectos esenciales

- 1 Recuerda que la causa más frecuente de prolongación del tiempo de hemorragia es la trombopenia (< 100.000 plaquetas; sangrado postrauma < 50.000; espontáneo < 20.000).
- 2 Puede ser central o periférica (véase megacariocitos).
- 3 Hay que recordar las tiazidas como primera causa farmacológica de trombopenia. Otras sustancias que la provocan son el etanol, estrógenos, heparina...
- 4 La púrpura trombopénica inmunitaria (PTI) se define como una trombopenia autoinmunitaria periférica mediada por anticuerpos IgG contra receptores Ib y IIb/IIIa en bazo. Alteración de la hemostasia primaria (hemorragia en piel y mucosas).
- 5 Existen dos tipos: aguda (niños tras infección viral, autolimitada, buen pronóstico) y crónica (mujeres de edad media con recidivas). Hay que descartar procesos autoinmunitarios como LES, linfomas y VIH.
- 6 Esplenomegalia es un dato en contra de PTI.
- 7 Tratamiento de PTI (hemorragias o plaquetas < 30.000): corticoides → esplenectomía → inmunosupresores. Para un aumento agudo de plaquetas (rápido y transitorio), se usa gammaglobulina (casos graves y urgentes).
- 8 Síndrome de Moschowitz o púrpura trombótica trombocitopénica (PTT): múltiples etiologías que llevan a la no degradación del FvW.
- 9 Cursa con trombopenia por trombosis, anemia microangiopática (esquistocitos), fiebre y afectación neurológica y renal (compromiso red capilar).
- 10 Si predomina HTA y afectación renal: síndrome hemolítico-urémico.
- 11 Tratamiento: plasmaféresis.
- 12 Si está aumentado el tiempo de hemorragia y el número de plaquetas es normal, hay que pensar en la enfermedad de Von Willebrand, diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente.
- 13 Cursa como casos leves de hemorragia ante intervenciones quirúrgicas, traumatismos. Alteración en la agregación plaquetaria con ristocetina que corrige al administrar plasma. Tratamiento crioprecipitados (DDAVP en forma I).
- 14 Enfermedad de Bernard-Soulier (plaquetas gigantes): defecto glucoproteína Ib. No agrega con ristocetina sin corregir al agregar plasma.
- 15 Enfermedad de Glanzmann (tromboastenia): defecto recesivo en glucoproteínas IIb/IIIa. No agregación con ADP, adrenalina o TXA2.
- 16 Síndrome de Rendu-Osler-Weber: telangiectasia hemorrágica hereditaria. Malformación vascular congénita: vasos sin capacidad contráctil. Hemorragia en región perioral, tractos respiratorio y digestivo.

17.1. Trombopenia o trombocitopenia

Se considera trombopenia a la disminución del número de plaquetas por debajo de aproximadamente 100.000 plaquetas/mm³. Disminuciones inferiores a 50.000 plaquetas/mm³ facilitan el sangrado postraumático, y por debajo de 20.000 plaquetas, se facilita la aparición del denominado sangrado espontáneo.

Etiopatogenia de la trombopenia

Hipoproducción de plaquetas (trombopenias centrales) (Tablas 32 y 33)

- **Disminución en el número de megacariocitos.** Infiltración de la médula ósea, aplasia, enfermedad de Fanconi, síndrome TAR (trombopenia y ausencia de radio), trombopenia cíclica, rubéola congénita.

Preguntas

- MIR 09-10, 105
- MIR 08-09, 110
- MIR 05-06, 113
- MIR 04-05, 113
- MIR 03-04, 61
- MIR 99-00F, 130, 240
- MIR 98-99, 123
- MIR 98-99F, 130, 247

- **Trombopoyesis ineficaz.** Enfermedad de Wiskott-Aldrich, anemias megaloblásticas, síndromes mielodisplásicos.

Disminución de supervivencia plaquetaria (trombopenias periféricas) (Tablas 32 y 33)

Destrucción incrementada de plaquetas (la vida media plaquetaria normal es de alrededor de 10 días). Fármacos, púrpura trombopénica idiopática, púrpura postransfusional, púrpura inmunológica secundaria (sobre todo en el lupus eritematoso sistémico y los linfomas), infección por VIH.

- Púrpura trombopénica inducida por fármacos. Se produce una destrucción periférica de plaquetas, que ocasiona un incremento en la formación de las mismas mediante un aumento del número de megacariocitos (MIR 03-04, 61; MIR 98-99F, 130).

Es la trombopenia habitual encontrada en los adultos.

Como fármacos causantes de trombopenia se encuentran: heparina, etanol, quinidina, difenilhidantoína, sales de oro (estas dos últimas tienen una duración prolongada, a pesar de la suspensión del fármaco, ya que estos fármacos tardan tiempo en eliminarse del organismo).

La trombopenia puede ser producida por inhibición directa de la formación plaquetaria (etanol, tiacidas, estrógenos, quimioterapia) o por mecanismos autoinmunitarios. Las tiacidas son la causa más frecuente de trombopenia por fármacos.

El tratamiento consiste en la suspensión del medicamento, y si la trombopenia es grave, la administración de esteroides.

- Hiperconsumo plaquetario. Púrpura trombopénica trombótica, coagulación intravascular diseminada, hemangioma cavernoso, síndrome hemolítico urémico, infecciones agudas.
- Secuestro plaquetario.
- Hiperesplenismo.

TROMBOPENIA CENTRAL	TROMBOPENIA PERIFÉRICA
No aumentan los megacariocitos en médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> • Sí aumentan • Presencia de esquistocitos si es por consumo

Tabla 32. Tipos de trombopenia

Trombopenia	Causa más frecuente de trastorno hemorrágico	
CENTRAL	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la producción de plaquetas • Fármacos: etanol, tiacidas, estrógenos, QT 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ N.º megacariocitos • Trombopoyesis ineficaz
PERIFÉRICA	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Destrucción: fármacos, VIH, autoinmunitaria, esplenomegalia • ↑ Consumo: CID, PTT, SHU • Secuestro: esplenomegalia 	

Tabla 33. Etiología de las trombopenias

Púrpura trombopénica inmune (PTI)

Como su nombre indica, se trata de una trombopenia de origen inmunológico.

Formas clínicas

- **PTI aguda.** Suele ser una enfermedad infantil, que afecta a ambos sexos y suele aparecer tras procesos víricos de vía respiratoria alta

(hasta en el 80% de los casos es el antecedente). La mayor parte de los casos tienen una recuperación espontánea y existe escasa recurrencia y mortalidad. Suele asociarse a eosinofilia y linfocitosis sanguínea. Habitualmente no precisan tratamiento (MIR 99-00F, 130).

- **PTI crónica o enfermedad de Werlhof.** Es típica de adultos jóvenes, generalmente mujeres. Hasta el 90% de los casos no presentan recuperación espontánea y suelen existir recidivas de la enfermedad. Siempre hay que descartar otras enfermedades asociadas, tales como el lupus eritematoso sistémico o los linfomas. Sólo en el caso de no encontrarse una causa aparente, una trombopenia inmunológica debe recibir el nombre de idiopática.

Patogenia

Se trata de la aparición de anticuerpos de tipo IgG sobre la membrana plaquetaria, ya que van dirigidos a antígenos de dicha membrana, tales como las glucoproteínas Ib y IIb/IIIa. La destrucción de las plaquetas ocurre en los macrófagos esplénicos, como consecuencia de la presencia de receptores para la fracción constante de IgG en la membrana de dichos macrófagos esplénicos.

Diagnóstico

Se basa en la demostración de trombopenia de origen inmunológico, descartando otras causas posibles de trombopenia autoinmunitaria (en la actualidad, es importante siempre descartar la infección por VIH, ya que produce un cuadro clínico similar).

Tratamiento

Se inicia cuando existe sangrado activo independientemente del número de plaquetas, plaquetas < 15.000/mm³ sin sangrado.

Entre 15.000-30.000 plaquetas/mm³, se valorará en función de la edad del paciente, preferencias, ocupación laboral y comorbilidades asociadas. Otra indicación de tratamiento es si > 30.000 plaquetas/mm³ sin sangrado y el paciente necesita terapia anticoagulante o antiagregación.

El primer paso consiste en la administración de esteroides si la trombopenia es importante. Suelen administrarse a razón de 1 mg/kg de peso y día de prednisona, con lo que se produce una disminución de la fagocitosis por los macrófagos y una disminución de la síntesis de autoanticuerpos. A pesar de que se produce respuesta entre el 70% y el 90% de los casos, un porcentaje importante de personas presentan recidiva de la trombopenia cuando se disminuye progresivamente la dosis de esteroides.

Si no existe respuesta a esteroides o el tratamiento esteroideo debe administrarse en dosis elevadas y por tiempos prolongados, con la consiguiente aparición de efectos secundarios, está justificada la realización de esplenectomía como segundo paso en el tratamiento de la PTI. Por la esplenectomía se produce eliminación del principal lugar de destrucción plaquetaria y de síntesis de anticuerpos. Hasta el 80% de los pacientes esplenectomizados tienen una mejoría de la trombopenia. En caso de que, tras esplenectomía, recidive la trombopenia, puede volver a administrarse esteroides.

Como tercer paso, en el caso de que no exista buena respuesta a los dos primeros, se pueden administrar fármacos inmunosupresores como la ciclofosfamida, azatioprina, vincristina, ciclosporina, micofenolato, rituximab.



Otros tratamientos

- **Gammaglobulina intravenosa en dosis elevadas.** Realiza un bloqueo de los receptores de la fracción constante de inmunoglobulina G en los macrófagos esplénicos, con lo que la plaqueta no puede unirse al receptor macrofágico y no es destruida. Ya que la gamma-globulina tiene una vida media corta, este tipo de tratamiento no es duradero. Sin embargo, es el fármaco que consigue un aumento plaquetario más rápidamente (MIR 99-00F, 240; MIR 98-99F, 247; MIR 04-05, 113). Está indicado en hemorragias graves.
- **Danazol.** Produce disminución de la destrucción plaquetaria, al disminuir la expresión de receptores de la fracción constante de la inmunoglobulina G en la membrana de los macrófagos.
- **Plasmaféresis.** Elimina los autoanticuerpos.

Púrpura trombopénica trombótica o síndrome de Moschowitz (PTT)

Se trata de una trombopenia de causa desconocida, que clínicamente cursa con una característica péntada (MIR 09-10, 105):

1. Trombopenia con sangrado.
2. Anemia hemolítica microangiopática (presencia de esquistocitos en la sangre periférica).
3. Fiebre.
4. Afección neurológica transitoria y fluctuante.
5. Disfunción renal.

La enfermedad suele tener un comienzo brusco, y parecerse a la coagulación intravascular diseminada en etapas tardías. Es más frecuente en mujeres de edad media.

La etiología es desconocida, aunque existen casos con antecedentes de infección respiratoria alta, relación con fármacos anovulatorios, antibióticos, embarazo (síndrome HELLP, consistente en hemólisis, alteración de enzimas hepáticas, trombopenia y preeclampsia), lupus eritematoso sistémico, ciclosporina y mitomicina.

La patogenia parece estar en relación con la existencia de anticuerpos contra la metaloproteasa que degrada el factor vW.

Anatomía patológica

Se demuestran trombos hialinos en arteriolas y capilares de cualquier tejido, sin reacción inflamatoria asociada (no se trata de una vasculitis).

Para el diagnóstico, se utilizan biopsias de médula ósea, piel, encías o músculo.

Existe una forma localizada, sin alteración neurológica, con predominio renal e hipertensión arterial, que fundamentalmente aparece en niños y recibe el nombre de síndrome hemolítico urémico. Dicho síndrome puede estar desencadenado por gastroenteritis asociadas a *Shigella* o *E. coli* productor de verotoxina (véase también la Sección de *Nefrología*).

Tratamiento

Sin tratamiento, esta enfermedad es mortal hasta en el 80 o 90% de las ocasiones.

El tratamiento de elección es la plasmaféresis con recambio plasmático, que por una parte elimina los grandes multímeros del factor vW, liberados por las células endoteliales, y por otra parte aporta factores inhibidores para la agregación plaquetaria.

Otros tratamientos alternativos que se han utilizado son la esplenectomía, esteroides, antiagregantes plaquetarios, citostáticos, rituximab.

17.2. Trombocitopatías

Debe sospecharse una alteración de la función plaquetaria cuando el tiempo de hemorragia se encuentra prolongado y el número de plaquetas es normal. Las trombocitopatías congénitas son trastornos infrecuentes, y dentro de los trastornos adquiridos de la función plaquetaria, hay que recordar la uremia.

Enfermedad de Bernard-Soulier

También se denomina enfermedad de las plaquetas gigantes, y es un trastorno autosómico recesivo.

Consiste en una alteración de las plaquetas para adherirse al endotelio vascular, por ausencia de la glucoproteína Ib, que es el receptor de la membrana de la plaqueta para el factor vW.

Como prueba de laboratorio, existe una ausencia de adhesión plaquetaria con ristocetina, que a diferencia de la enfermedad de Von Willebrand, no se corrige tras administrar plasma normal (ya que el problema está en la plaqueta y no en el plasma).

Trombastenia o enfermedad de Glanzmann

Es un trastorno también autosómico recesivo con morfología plaquetaria normal, a diferencia de la enfermedad anterior.

Se trata de un fracaso de la agregación de una plaqueta con otra, por ausencia del complejo de membrana GPIIb/GPIIIa, que es el receptor para el fibrinógeno.

Existe adhesión plaquetaria con ristocetina, pero no agregación con ADP, adrenalina o tromboxano.

17.3. Otras enfermedades de la hemostasia primaria

Enfermedad de Von Willebrand

Es la diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente (MIR 08-09, 110).

Se debe a anomalías cuantitativas y/o cualitativas del factor vW (sintetizado en el endotelio y los megacariocitos, es una glucoproteína que circula en plasma ligada al factor VIII coagulante). En el laboratorio

existe alteración de la adhesión plaquetaria con ristocetina, pero que se corrige al administrar plasma normal.

Formas clínicas

En los casos leves, la hemorragia solamente aparece tras cirugía o traumatismos, siendo característico un tiempo de sangría prolongado con plaquetas normales (MIR 98-99, 123), disminución de la concentración de factor Von Willebrand y actividad reducida del factor VIII.

• Congénitas.

- Tipo I. Autosómica dominante. Es un defecto cuantitativo (disminución de la cantidad de factor vW), que se suele asociar a disminución del factor VIII.
- Tipo II. Defecto cualitativo (se sintetiza un factor vW que funciona de forma anormal). Suele ser un trastorno autosómico dominante.
- Tipo III. Se trata de un trastorno mixto (cuantitativo y cualitativo), autosómico recesivo, a diferencia de los anteriores. Es la forma más grave.

• Adquiridas. Anticuerpos contra el factor vW en lupus eritematoso sistémico, gammopatías monoclonales, procesos linfoproliferativos o hipernefroma.

La expresión clínica más frecuente de esta enfermedad es el sangrado ORL y las equimosis.

Tratamiento

Crioprecipitados y en la forma I, el fármaco denominado acetato de desmopresina (DDAVP), que aumenta la liberación de factor vW. Este tratamiento puede causar complicaciones trombóticas en un subgrupo del tipo II denominado IIb.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber)

Se trata de un trastorno autosómico dominante, consistente en una malformación vascular congénita, con vasos reducidos a un simple endotelio, sin soporte anatómico ni capacidad contráctil. Como consecuencia, se producen dilataciones vasculares, telangiectasias y fístulas arteriovenosas, que sangran espontáneamente o tras traumatismo mínimo.

Aparecen lesiones en la mucosa nasal, labios, encías, lengua, boca (a veces no visibles hasta la edad adulta (Figura 41), tracto gastrointestinal, genitourinario, traqueobronquial.

La enfermedad se caracteriza por sangrados múltiples de repetición de todas estas diferentes localizaciones, que pueden manifestarse como anemia ferropénica si el sangrado no es aparente.

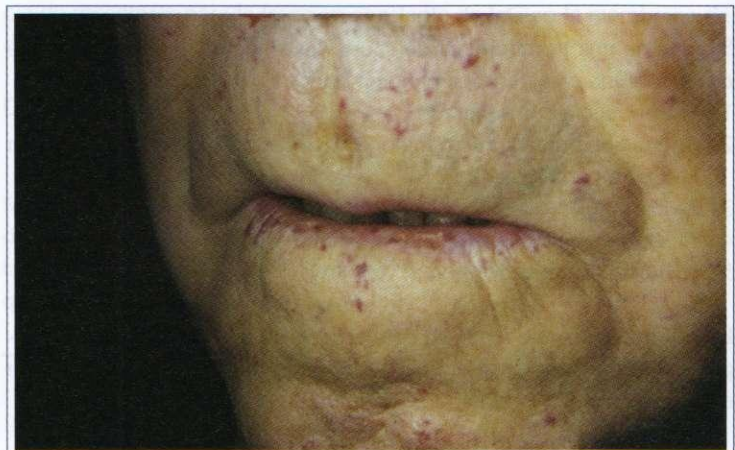


Figura 41. Enfermedad de Rendu-Osler-Weber

Casos clínicos representativos

Una mujer de 29 años consulta porque tiene menstruaciones muy abundantes, de duración normal, y porque las heridas le sangran más de lo habitual. Como antecedente refiere que, 2 años antes, tuvo una hemorragia postparto copiosa que retrasó el alta hospitalaria. Como antecedente familiar, destaca que su abuela materna también tubo hemorragias postparto inusuales. El hemograma fue completamente normal y el tiempo de hemorragia se prolongó hasta diez minutos. ¿Cuál es el trastorno de coagulación que padece?

- 1) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).
- 2) Enfermedad de Von Willebrand tipo I.
- 3) Enfermedad de Von Willebrand tipo III.
- 4) Hemofilia A.
- 5) Ingestión de ácido acetilsalicílico.

RC: 2

Un paciente de 35 años acude a Urgencias con cuadro de cefaleas y disminución del nivel de consciencia, asociado a un cuadro de petequias y equimosis. En las pruebas analíticas se objetiva una anemia con criterios de hemólisis microangiopática con una Hb de 8 g/dl y plaquetas de 30.000 mm³, junto con datos de insuficiencia renal. El diagnóstico de sospecha es una púrpura trombótica trombocitopénica. En su opinión, ¿cuál de las siguientes sería la actitud terapéutica más idónea en este paciente?

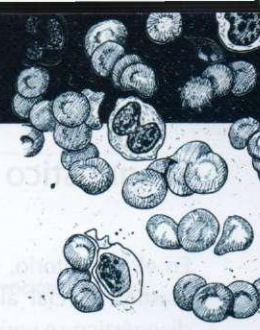
- 1) Realizar diálisis renal, pues la evolución del cuadro renal marca la evolución de este proceso.
- 2) Dada la cifra de Hb y de plaquetas, junto con el cuadro hemorrágico florido, el tratamiento de elección es la transfusión inmediata de hematíes y plaquetas.
- 3) Los esteroides y los antiagregantes plaquetarios son el tratamiento de elección.
- 4) La realización de recambio plasmático con plasmaféresis diaria es el tratamiento de elección.
- 5) Se ha de iniciar cuanto antes el tratamiento con inmunosupresores.

MIR 05-06, 113; RC: 4

Los pacientes con púrpura trombopénica autoinmunitaria se tratan de inicio exclusivamente con corticosteroides, pero en situaciones especiales se asocia al tratamiento altas dosis de gammaglobulina por vía endovenosa. ¿En cuál de las siguientes situaciones puede estar indicado el uso de gammaglobulina?

- 1) Pacientes mayores de 60 años.
- 2) Cuando la cifra de plaquetas es inferior a 5 x 10⁹/l
- 3) En las pacientes gestantes con púrpura trombopénica autoinmunitaria.
- 4) Brotes hemorrágicos graves.
- 5) Si el paciente es hipertenso.

MIR 04-05, 113; RC: 4



18.

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

Orientación

MIR

Los estados protrombóticos son un tema muy importante y rentable.

Aspectos esenciales

- 1 Como prototipo de alteración de la coagulación, hay que recordar la hemofilia A (déficit de factor VIII) y la B (déficit factor IX), ambas de herencia recesiva ligada al X.
- 2 Hemorragia en tejidos blandos (psoas, hemartros; ¡no puncionar!). Gravedad variable, pero constante dentro de la misma familia.
- 3 Laboratorio: aumento TTPA con TP normal. Descenso concentración del factor.
- 4 Tratamiento con factores recombinantes. No dar AAS. Emergencias complejo de protrombina, ácido ϵ -aminocaproico, tranexámico.
- 5 En las trombofilias, piensa en el factor V Leiden (resistencia a proteína C activada) como trastorno más frecuente.
- 6 El déficit de antitrombina III es el trastorno más peligroso.
- 7 Se sospechará ante historia familiar, trombosis en sitios usuales e inusuales, recurrencias.
- 8 Hay que pensar en CID ante trombopenia, anemia microangiopática, alargamiento de todos los tiempos, descenso de fibrinógeno y todos los factores de la coagulación y aumento de PDF y dímero D.
- 9 Múltiples causas (sepsis GN, leucemia M3, *abrupto*...). Las neoplasias dan CID crónica. Tratamiento etiológico (el más importante) y de soporte.
- 10 Hay que recordar que, en la hepatopatía grave, la concentración de factor VIII es normal (es de síntesis endotelial) a diferencia de la CID (donde se consume).

18.1. Hemofilia A

Concepto

Se trata de la diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente dentro de las carencias de los factores de coagulación.

Es un trastorno ligado al cromosoma X, ya que el cromosoma X contiene los genes para la síntesis del factor VIII (la hemofilia B, deficiencia de factor IX o enfermedad de Christmas, también está ligada al cromosoma X, a diferencia de la deficiencia del resto de factores, que suelen ser trastornos autosómicos recesivos).

La gravedad clínica de la enfermedad es variable según familias, pero constante en una familia dada. Se considera hemofilia leve cuando la actividad en el factor VIII se encuentra en una concentración del 5 al 25% de lo normal, hemofilia moderada cuando se encuentra una concentración del 1 al 5% y grave cuando la actividad es inferior al 1%. Dado que las mujeres portadoras (al tener dos cromosomas X, uno de ellos afectado) presentan una actividad del factor VIII de alrededor del 50%, no presentan sintomatología (hace falta un descenso al 25% para presentar síntomas).

Clínica (MIR 09-10, 106)

La clínica predominante son hematomas de tejidos blandos, hemartros, hemorragias internas de otros tipos, sangrado tras cirugía.

Preguntas

- MIR 09-10, 106
- MIR 08-09, 113
- MIR 04-05, 120
- MIR 03-04, 66
- MIR 02-03, 65
- MIR 01-02, 119
- MIR 00-01, 111
- MIR 00-01F, 116
- MIR 98-99F, 129

Diagnóstico

En el laboratorio, se caracteriza por presentar un tiempo de trombo-plastina parcial alargada con un tiempo de protrombina normal. El diagnóstico se verifica con la dosificación del factor VIII.

Tratamiento

Consiste en la administración del factor deficitario en forma de concentrado liofilizado, del factor VIII, o factor VIII recombinante, preferiblemente.

Durante el tratamiento crónico pueden aparecer anticuerpos anti-factor VIII, que, como consecuencia, disminuyen la actividad de dicho factor y disminuyen la rentabilidad del tratamiento. En dicho caso pueden utilizarse inmunoglobulinas antiidiotipo asociadas a ciclofosfamida para disminuir la acción de los anticuerpos, o mejor factor VII recombinante activado.

En situaciones de emergencia, si no se dispone del factor VIII, se puede administrar concentrado de complejo de protrombina, o preferiblemente, factor VII recombinante activado.

El acetato de desmopresina incrementa ligeramente la síntesis del factor VIII.

En situaciones de emergencia se puede utilizar también ácido ϵ -aminocaproico o tranexámico, que son antifibrinolíticos.

En general, no se aconseja la punción de los hemartros ni la administración de AAS (lo mismo que en el resto de trastornos de la coagulación sanguínea).

18.2. Deficiencias de otros factores de la coagulación

No existe ninguna peculiaridad concreta de ninguno de ellos, excepto en la deficiencia congénita de fibrinógeno, que paradójicamente no ocasiona hemorragias graves, salvo las que ocurren tras cirugía.

18.3. Trastornos congénitos protrombóticos (MIR 08-09, 113)

Casi todos ellos son autosómicos dominantes. Pueden ocasionarse procesos protrombóticos primarios (MIR 98-99F, 129) en las disfibrinogenemias, deficiencia de proteína C y S, deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden (MIR 02-03, 65), hiperhomocisteinemia, exceso de factores de coagulación e inhibidores de fibrinólisis (MIR 01-02, 119) y la alteración genética protrombina 20210 (MIR 03-04, 66). En la deficiencia grave de ATIII hay que tener en cuenta que la heparina no fraccionada realiza su acción a través de la antitrombina III, en cuyo caso habría que asociar concentrado de antitrombina III a la heparina.

El factor V de Leiden consiste en una mutación del factor V que lo hace resistente a la acción de la proteína C y puede justificar hasta un 25% de casos de trombosis de repetición (MIR 04-05, 120; MIR 00-01, 111; MIR 00-01F, 116).

La deficiencia de ATIII es el trastorno con mayor riesgo relativo de trombosis. Estos estados protrombóticos con frecuencia precisan un factor desencadenante adquirido (embarazo, puerperio, anovulatorios) para que se produzca el evento tromboembólico, que generalmente tiene lugar en territorios venosos similares a los de la población general, aunque es típica su aparición en localizaciones peculiares, como las venas mesentéricas.

! RECUERDA

Trombosis en sitios inusuales: trombofilias hereditarias, HPN y SMPC.

Habría que sospechar un estado de trombofilia congénita en pacientes jóvenes con trombosis, y más si existen antecedentes familiares o recurrencia trombótica.

El tratamiento del episodio agudo tromboembólico es similar al de la población general, manteniéndose anticoagulación indefinida en casos de trombosis grave, recurrente o procesos con elevado riesgo de recurrencia como el déficit de ATIII o estado homocigoto de factor, V Leyden.

! RECUERDA

Algunos casos típicos de trombofilias:

- Paciente que no responde a heparina: déficit de antitrombina III.
- Paciente con necrosis cutánea tras toma de anticoagulante oral: déficit de proteína C o S.

18.4. Síndromes de coagulación intravascular diseminada

Concepto

Casos clínicos representativos

Consiste en trastornos en los que se produce una activación excesiva de la coagulación sanguínea que ocasiona trombosis, consumo de plaquetas y de factores de la coagulación, favoreciendo la aparición de hemorragias.

Etiología

- Infecciones, sobre todo, sepsis por gramnegativos.
- Problemas obstétricos: *abruptio*, retención de feto muerto, embolismo de líquido amniótico, aborto séptico, toxemia del embarazo.
- Neoplasias: fundamentalmente las leucemias agudas promielocíticas. Hay que recordar la variedad de CID crónica en el resto de neoplasias.
- Fenómenos autoinmunitarios.
- Traumas masivos.

Clínica

Como consecuencia del consumo progresivo de factores de coagulación y plaquetas tras la activación, en las fases finales de la enfer-

medad se produce el fenómeno opuesto, consistente en hemorragias generalizadas. En ocasiones se observan trombos en vasos de gran calibre.

Diagnóstico

- **Extensión de sangre periférica.** Como consecuencia de la formación de coágulos en la microcirculación, se produce una hemólisis microangiopática (presencia de esquistocitos en sangre periférica). También se objetiva trombopenia.
- Desde el **punto de vista del laboratorio**, se puede encontrar las siguientes alteraciones:
 - Trombopenia.
 - Prolongación de los tiempos de hemorragia, protrombina, tromboplastina parcial y trombina.
 - Descenso del fibrinógeno y de todos los factores de la coagulación.
 - Disminución de la antitrombina III (que se consume en un intento de frenar el exceso de coagulación).
 - Incremento de PDF (productos de degradación de la fibrina) y dímero D.
 - La coagulación intravascular diseminada suele ser un proceso agudo, aunque hay que recordar que, sobre todo en neoplasias, las manifestaciones clínicas pueden ser crónicas.

Tratamiento

Puede administrarse HBPM para disminuir la coagulación sanguínea exacerbada en la forma de CID crónica y no en la aguda, por el riesgo de hemorragia.

Ya que se están consumiendo factores de coagulación y fibrinógeno, se aconseja la administración de plasma cuando se produce un descenso llamativo de los factores o bien cuando existen fenómenos hemorrágicos.

Una medida imprescindible es el tratamiento etiológico (Figura 42).

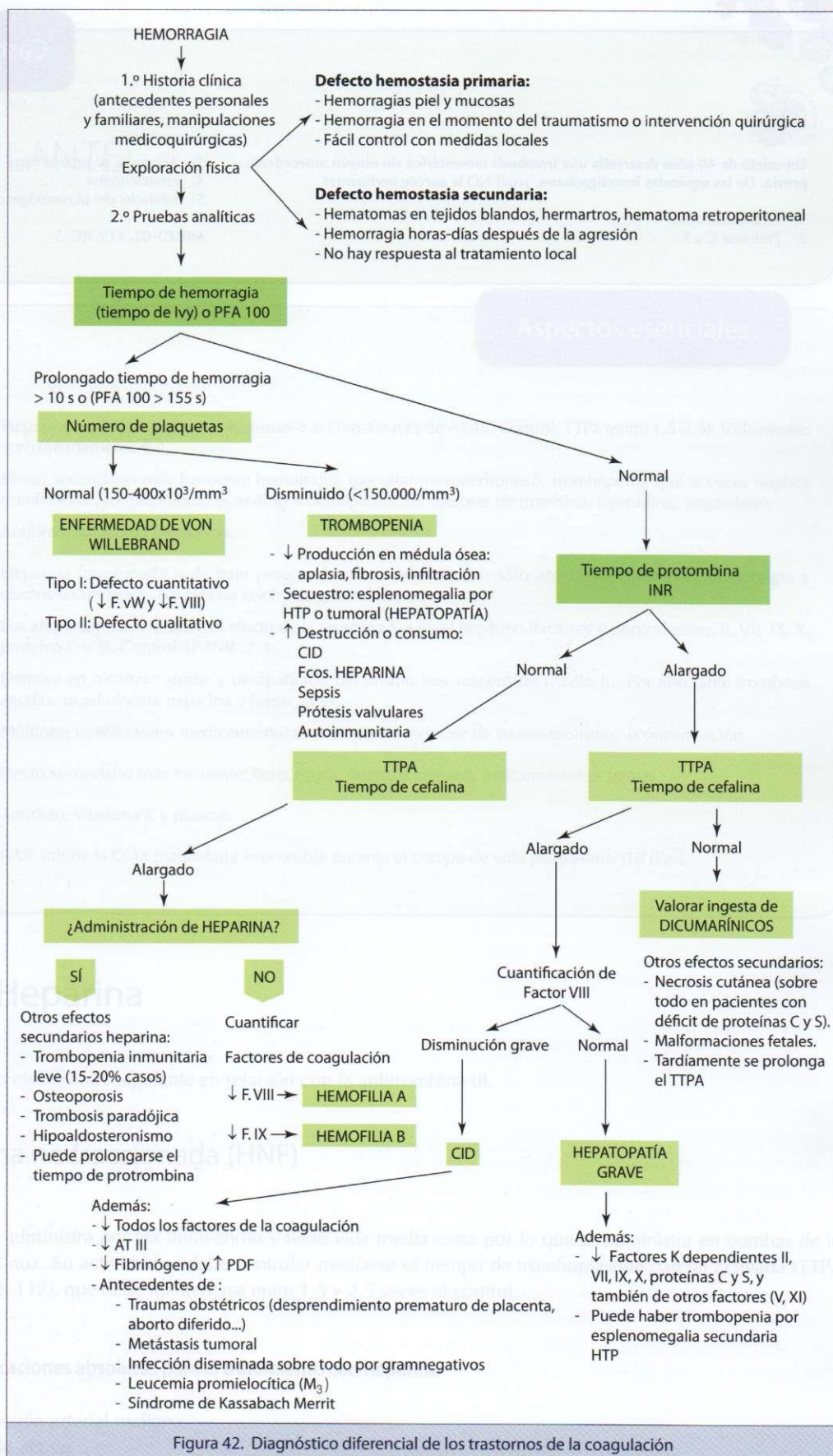
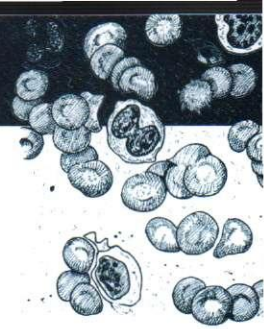


Figura 42. Diagnóstico diferencial de los trastornos de la coagulación



19.

TERAPIA ANTICOAGULANTE

Orientación

MIR

Muy importante el manejo práctico de la terapia anti-vitamina K y con heparinas.

Aspectos esenciales

- 1 Heparina no fraccionada –intravenosa–: acción a través de AT-III. Control: TTPa (entre 1,5-2,5). Vida media: aproximadamente 6 h.
- 2 Efecto secundario más frecuente hemorragia (peculiar: retroperitoneal), trombopenia que a veces implica trombosis (cuyo tratamiento es análogos de heparina, inhibidores de trombina: lepirudina, argatroban).
- 3 Antídoto: sulfato de protamina.
- 4 Heparina fraccionada o de bajo peso molecular –subcutánea–: sólo anti-factor Xa. Menor hemorragia y efectos secundarios. No precisa controles generalmente.
- 5 Los anti-vitamina K inhiben el efecto de la vitamina K a nivel hepático (factores K dependientes: II, VII, IX, X, proteína C y S). Control TP/INR (2-3).
- 6 Demora en alcanzar efecto y desaparición del mismo tras suspensión (72-96 h). Por ello, ante trombosis agudas, se administra heparina y luego ACO.
- 7 Múltiples interacciones medicamentosas: rifampicina inductor de su metabolismo, ↓concentración.
- 8 Efecto secundario más frecuente: hemorragia, necrosis cutánea, malformaciones fetales.
- 9 Antídoto: vitamina K y plasma.
- 10 AAS: inhibe la COX plaquetaria irreversible durante el tiempo de vida plaquetario (10 días).

19.1. Heparina

Presenta un efecto anticoagulante en relación con la antitrombina III.

Heparina no fraccionada (HNF)

La HNF se administra por vía intravenosa y tiene vida media corta por lo que se administra en bombas de infusión continua. Su actividad se debe controlar mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) (MIR 09-10, 112), que debe mantenerse entre 1,5 y 2,5 veces el control.

Contraindicaciones absolutas para el tratamiento con heparina

- Hipertensión arterial maligna.
- Sangrado activo.
- Hemorragia cerebral o subaracnoidea.
- Cirugía ocular, cerebral o de médula espinal reciente.

Efectos secundarios de la heparina

- El más frecuente es el sangrado por exceso de dosis. Una localización peculiar de la hemorragia es el retroperitoneo. Esta posee un cuadro clínico característico con dolor lumbar, sudoración, signos de mala perfusión

? Preguntas

- MIR 09-10, 112
- MIR 06-07, 116
- MIR 01-02, 118, 120
- MIR 00-01, 110
- MIR 99-00F, 128
- MIR 98-99F, 241
- MIR 97-98, 96

periférica, disminución de la presión arterial, palidez, taquicardia y anemia que se corrige con transfusiones.

- Trombopenia inducida por heparina (TIH) (MIR 06-07, 116). Es un trastorno inmunitario producido por el desarrollo de anticuerpos IgG contra el factor IV plaquetario (PFIV) que se presenta entre un 1% y un 5% de los pacientes tratados con heparina (porcentajes menores con heparina de bajo peso molecular). El mecanismo es mediado por inmunocomplejos IgG-heparina. La trombopenia suele ser moderada con una mediana de 50-60x10³/dl en el nadir, aunque se han descrito casos de trombocitopenia grave. En estos casos los niveles de anticuerpos son altos y se han observado complicaciones graves (CID con trombosis microvascular). El momento en el que se produce la trombopenia en relación con la heparina es de especial interés, pues el recuento plaquetario suele empezar a caer a partir de los 5-10 días desde el inicio de la heparina. Se puede observar una caída más rápida en el recuento de plaquetas en pacientes que han estado expuestos recientemente a la heparina (en los tres meses anteriores) debido a la presencia de Ac anti-heparina/PFIV o incluso caída de los recuentos días o semanas después de haber finalizado el tratamiento con heparina. TIH se caracteriza por un aumento de complicaciones tromboembólicas (sobre todo venosas). Aparecen entre el 20% y el 50% de los casos. La trombopenia es mediada por agregación plaquetaria inducida por la heparina. Como consecuencia de la agregación plaquetaria, se libera factor plaquetario IV, que es un inhibidor de la heparina, con lo que se desarrolla trombosis. Se trata retirando la heparina (o productos que la contengan), HBPM y administrando danaparoides, un análogo de heparina o inhibidores de trombina (lepirudina, argatrobán).
- Osteoporosis.
- Hipersensibilidad.
- Necrosis cutánea.
- Alopecia.
- Hipoaldosteronismo por disminución de síntesis suprarrenal de aldosterona.

El antídoto de la heparina es el sulfato de protamina, administrado a razón de 1 miligramo por cada 100 unidades de heparina recibidas en la última hora.

- Las denominadas **heparinas** de bajo peso molecular (HBPM) tienen características similares a la HNF, sin embargo, tienen un menor riesgo hemorrágico al no presentar acción antitrombina, sino solamente anti-X activado. No pueden ser utilizadas en la trombopenia inducida por heparina puesto que presentan reactividad cruzada. También tienen menos efectos secundarios, excepto la frecuencia de hipoaldosteronismo. Se administran por vía subcutánea, tienen una vida media más prolongada que las HNF y no necesitan control de tiempo de coagulación (MIR 00-01, 110; MIR 01-02, 120), aunque su actividad puede ser controlada mediante la determinación de actividad anti-factor Xa en aquellos pacientes con el volumen de distribución alterado, embarazadas y pacientes que presentan eventos trombóticos a pesar del tratamiento con HBPM. Se puede utilizar en embarazadas a partir del tercer trimestre del embarazo.

! RECUERDA

La HBPM no necesita control, excepto en pesos extremos y en insuficiencia renal avanzada. La prueba a realizar en estos casos es la inhibición del factor Xa (Anti-Xa).

- El **fondaparinux** es un análogo sintético de una única secuencia de pentasacáridos que "imita" interacción heparina-antitrombina. Una vez que el complejo pentasacárido-antitrombina se une al factor Xa, el pentasacárido se disocia del complejo antitrombina-Xa y puede

ser reutilizado. Se administra por vía subcutánea (MIR 09-10, 112) y puede ser usado en caso de TIH como alternativa. No tiene antídoto por lo que si existe sangrado en el contexto de tratamiento con fondaparinux, hay que usar concentrados de factor VII recombinante. El factor VII activa la coagulación de manera masiva puenteando al resto. Puesto que no se dispone de un análogo específico, habrá que recurrir a activarla de manera masiva mediante el uso del factor VII.

19.2. Anticoagulantes orales

Anti-vitamina K (Tabla 34)

Inhiben el efecto de la vitamina K y, por tanto, la síntesis hepática de los factores II, VII, IX y X, dando lugar a moléculas sin efecto coagulante denominadas PIVKA, que presentan falta de carboxilación del ácido glutámico. Los anticoagulantes también alteran la síntesis de proteína anticoagulante C y S, que también dependen de la vitamina K.

Debe tenerse en cuenta que, dado su mecanismo de acción, el tiempo necesario para una anticoagulación eficaz es de varios días y que, por la misma razón, la recuperación de la función coagulante se demora unos días tras la suspensión del tratamiento (MIR 99-00F, 128) a diferencia de la heparina intravenosa, que lo hace en horas (MIR 01-02, 118).

El control de la medicación anticoagulante se realiza por el tiempo de protrombina (MIR 98-99F, 241). El INR es una medida de normalización del tiempo de protrombina internacional, y debe mantenerse entre 2 y 3 (MIR 97-98, 96).

El INR debe ser mayor en caso de válvulas protésicas mecánicas y embolias de repetición en el seno de tratamiento anticoagulante oral previo (2,5-3,5).

POTENCIAN S/ACC	INHIBEN S/ACC	FÁRMACOS RECOMENDADOS
Cimetidina	Espironolactona	Almagato
Omeprazol	Tiazidas	Ranitidina
Amiodarona	Colestiramina	Famotidina
Quinidina	Barbitúricos	Pantoprazol
Mayoría diuréticos	Carbamacepina	Verapamilo
Dipiridamol	Haloperidol	Diltiazem
Ticlopidina	Fenitoína	Nitroglicerina
Fibratos	Primidona	Furosemida
Estatinas	Rifampicina	Digoxina
IMAO	Antiserotonínicos	Captopril
Esteroides	Anticonceptivos orales	Propranolol
Tiroxina	Antidepresivos tricíclicos	Atenolol
Antidiabéticos orales	Antihistamínicos	Losartán
Cefalosporinas	Vitamina K	Diazepam
Aminoglucósidos	Xantinas	Imipramina
Eritromicina		Levodopa
Isoniacida		Amoxicilina
Fluconazol		Eritromicina
Ampicilina		Cloxacilina
Sulfamidas		Miconazol
Tetraciclinas		Paracetamol
Cloranfenicol		Codeína
Quinolonas		Diclofenaco
Metronidazol		Ibuprofeno
Salicilatos		Difenhidramida
AINE (la mayoría)		
Alcohol		

Tabla 34. Interacciones medicamentosas de los anti-vitamina K



Efectos secundarios de los anti-vitamina K

- El más frecuente es el **sangrado** por exceso de actividad.
- **Necrosis cutánea.** Tiene lugar entre el tercer y octavo día de tratamiento, como consecuencia de una trombosis extensa de vénulas y capilares en el tejido celular subcutáneo. Es más frecuente en personas con deficiencia de proteína C y S, pero también aparecen sin estos defectos.
- **Malformaciones fetales.** Óseas, microcefalia, ceguera, retraso mental (denominada embriopatía por warfarina).

El antídoto es la administración de vitamina K y plasma cuando existen efectos secundarios graves como la hemorragia. Puesto que los fármacos anteriores tardan tiempo en revertir el efecto de los anti-vitamina K (12-24 h), en situaciones de extrema urgencia se administran complejos protrombínicos (reverten el efecto en minutos).

Nuevos anticoagulantes orales

- Apixaban: inhibidor directo del factor Xa.
- Rivaroxaban: inhibidor directo del factor Xa.

- Dabigatrán exilato: profármaco del dabigatrán, inhibidor de la trombina (libre y unida al coágulo).

19.3. Tratamiento antiagregante plaquetario

- **Ácido acetilsalicílico.** Inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa plaquetaria, acción que persiste durante toda la vida de la plaqueta (10 días). De esta forma se produce una disminución de la síntesis de tromboxano A₂, que es un agregante plaquetario.
- **Dipiridamol.** Inhibe la fosfodiesterasa, con lo que se produce una disminución de la conversión del AMP cíclico plaquetario en ADP (que es un agregante plaquetario).
- **Ticlopidina y clopidogrel.** Inhiben la agregación plaquetaria dependiente de ADP.
- **Inhibidores de la GP IIb/IIIa.** Abciximab, tirofiban, eptifibatida: su uso clínico se circunscribe sobre todo al contexto de los síndromes coronarios agudos o intolerancia a AAS.

Casos clínicos representativos

Un paciente con prótesis valvular cardíaca metálica, que recibe habitualmente tratamiento anticoagulante oral, necesita ser sometido a cirugía programada por un problema abdominal. Ante el riesgo de sangrado durante la intervención, es necesario:

- 1) Disminuir la dosis de anticoagulante oral desde un día antes de la operación.
- 2) Suspender el anticoagulante oral seis horas antes de la operación.
- 3) Poner transfusión de plasma fresco inmediatamente antes de operar.
- 4) Realizar la intervención quirúrgica con sumo cuidado, exclusivamente.
- 5) Realizar la intervención previa sustitución del anticoagulante.

MIR 99-00F, 128; RC: 5

Un paciente, en el tercer día de su ingreso por una trombosis venosa profunda, estando anticoagulado con heparina, presenta dolor lumbar y sudoración profusa. En la

exploración presenta signos de mala perfusión periférica, palidez, TA 90/60 (previa 140/80), 120 lpm, auscultación cardíaca y pulmonar normal, abdomen blando, sin ningún signo de irritación peritoneal y tacto rectal con heces de color normal. Aspirado de sonda nasogástrica de características normales. Hto 29% (previo 45%), Hb 10,5 g/dl (previa 15 g), tiempo de cefalina 3 veces superior al valor basal. Tras ser transfundido, el paciente recupera las cifras de TA y mejora su cuadro de hipoperfusión. ¿Qué exploración se realizaría para establecer la causa del deterioro del paciente?

- 1) Gammagrafía pulmonar.
- 2) Endoscopia digestiva alta.
- 3) Radiografía simple de abdomen en bipedestación.
- 4) TC abdominal.
- 5) Laparotomía exploradora.

RC: 4

20.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS (TPH)

Orientación

MIR

Tema del que interesa entender los aspectos básicos y conocer las principales complicaciones.

Aspectos esenciales

- 1 Se realiza trasplante alogénico en aplasia y enfermedades genéticas hereditarias (talasemia mayor, drepanocitosis grave...).
- 2 Preferiblemente alogénico en leucemias por efecto injerto contra leucemia.
- 3 Preferiblemente autólogo en linfomas y mieloma por menores complicaciones.
- 4 La principal complicación de TPH alogénico es la enfermedad injerto contra huésped (afectación de piel, mucosas, intestino, hígado y pulmón).
- 5 Existen otras fuentes de precursores hematopoyéticos al margen de la médula ósea, como células de cordón umbilical y aisladas de sangre periférica.
- 6 Hay que recordar el uso clínico de factores de crecimiento hemopoyético: G-CSF (uso en neutropenias), EPO (anemia secundaria a insuficiencia renal, quimioterapia, cáncer...).

20.1. Tipos de trasplantes

- Singénico: el donante y el receptor son genéticamente idénticos (gemelos idénticos).
- Alogénico: el donante y el receptor son genéticamente diferentes, aunque HLA compatibles (donantes familiares o no emparentados).
- Autólogo: del propio paciente.

20.2. Selección de pacientes

En general, no se trasplanta a personas de más de 65 años, por presentar mayor incidencia y gravedad de toxicidad en autotrasplante y alotrasplante y enfermedad injerto contra huésped en los TPH alogénicos. La edad se puede ampliar hasta 70 años, en casos seleccionados de trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos de sangre periférica en pacientes sin comorbilidades importantes y enfermedades de alto riesgo.

Tipos de enfermedades

- **Genéticas**
 - Inmunodeficiencias congénitas, granulomatosis crónica, síndrome de Chediak-Higashi.
 - Enfermedades del hematíe: talasemia mayor, drepanocitosis.
 - Insuficiencias medulares congénitas: anemia aplásica congénita o anemia de Fanconi, síndrome de Blauw-Diamond o eritroblastopenia congénita, síndrome de Kostmann o agranulocitosis congénita.
 - Enfermedades metabólicas de depósito.

El trasplante en estos casos debe ser alogénico.

- **Anemia aplásica adquirida.** Debe hacerse alotrasplante.

? Preguntas

- MIR 08-09, 115
- MIR 06-07, 118
- MIR 05-06, 111
- MIR 04-05, 111, 242
- MIR 02-03, 63
- MIR 01-02, 111, 115
- MIR 00-01, 103, 104

- **Enfermedades malignas.** Leucemias mieloides y linfoides, linfomas no hodgkinianos, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y algunos síndromes mieloproliferativos como mielofibrosis. El trasplante puede ser alogénico o autólogo.
- **Tumores sólidos de la edad pediátrica y adolescencia** como tumores germinales, neuroblastoma, meduloblastoma, sarcoma de Ewing y Tumor de Wilms. En estos casos se realiza TPH autólogo.

20.3. Selección de donantes

Personas histocompatibles con el paciente según el sistema HLA (MIR 01-02, 111); no es necesaria la compatibilidad eritrocitaria.

Dentro de una familia, pueden existir cuatro haplotipos (conjunto de genes del cromosoma 6 que codifican antígenos del sistema HLA), dos procedentes del padre y dos de la madre, por lo que, para un paciente dado, cada hermano tiene una posibilidad entre cuatro de ser HLA idéntico.

La tipificación se realiza a nivel molecular para 6 Ag en cada haplotipo, los tres de clase I (A, B y C) y los más polimórficos de la clase II (DR, DQ y DP), de forma que para que un donante sea idéntico, debe compartir los doce alelos.

Se pueden aceptar donantes no idénticos si las diferencias se limitan a uno o dos *loci*, aunque estas diferencias aumentan el riesgo de enfermedad injerto contra huesped.

20.4. Preparación del paciente

Excepto en algunos casos de inmunodeficiencia congénita grave, es preciso realizar un tratamiento de acondicionamiento inmunosupresor para evitar el rechazo del trasplante por parte del sistema inmunitario del receptor.

Estos regímenes de acondicionamiento pueden ser:

- **Mieloablativos.** Eliminan las células hemopoyéticas del paciente y crean un espacio medular para los nuevos PH. Son más intensos y tóxicos.
- **No mieloablativos o de intensidad reducida.** Se administran inmunosupresores potentes y se produce una sustitución progresiva de las células del receptor por las del donante. Se utilizan por su menor toxicidad en pacientes por encima de los 50 años o con comorbilidades.

En los tratamientos de acondicionamiento mieloablativos se utilizan fármacos como el busulfán, la ciclofosfamida y el melfalán en mielomas, y la irradiación corporal total.

Los regímenes no mieloablativos se basan entre otros fármacos en el uso de fludarabina.

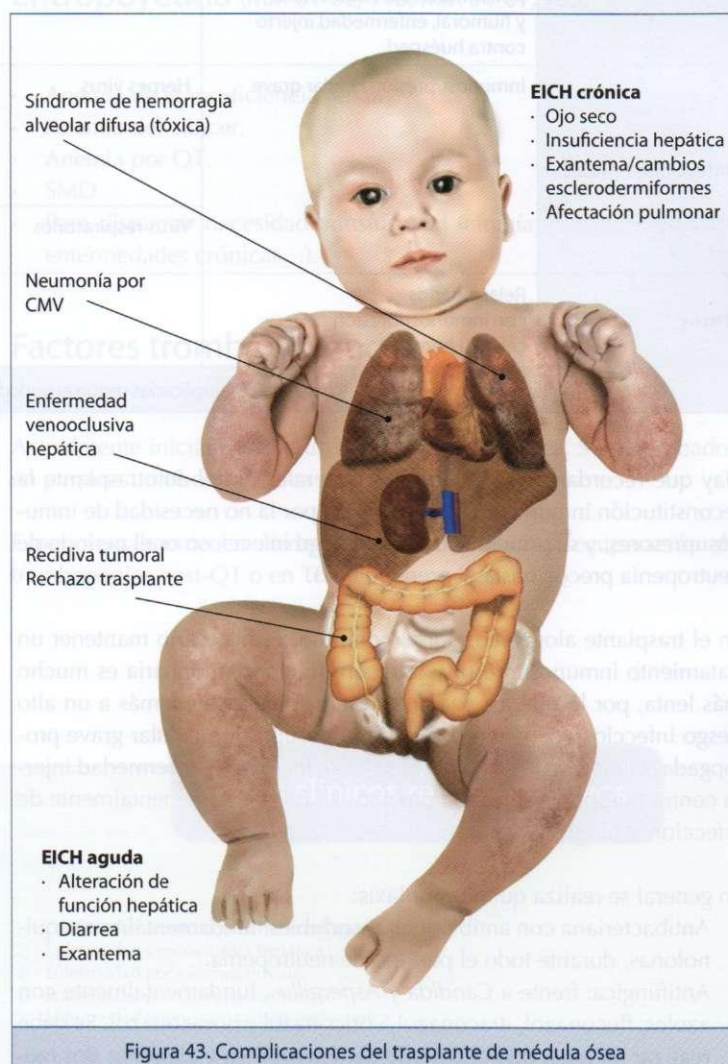
Tras el acondicionamiento inmunosupresor, se realiza la infusión intravenosa de los progenitores hemopoyéticos del donante, necesiándose entre 2 y 4 semanas para que estos comiencen a funcionar adecuadamente; este tiempo puede reducirse con el uso de factores de crecimiento granulocitario.

Asimismo, se aconseja irradiar las transfusiones sanguíneas que el receptor recibe para evitar el riesgo de enfermedad injerto contra hues-

ped postransfusional por prendimiento de los linfocitos incluidos en la transfusión en el paciente inmunodeprimido. Se debe irradiar la sangre y concentrados plaquetarios desde antes del TPH (normalmente el último mes) y posteriormente durante un periodo prolongado. En trasplante autólogo puede ser de seis meses a un año. En trasplante alogénico se debe mantener mientras exista tratamiento inmunosupresor; después no hay consenso y en ocasiones se mantiene indefinidamente.

Se deben realizar transfusiones de plaquetas para mantener una cifra superior a $20.000/\text{mm}^3$ y de hematíes para mantener el hematocrito por encima del 25%. Las transfusiones de granulocitos están en desuso actualmente por su elevada complicación. Se podrían utilizar potencialmente sólo en casos de infecciones refractarias a tratamiento antibiótico en pacientes neutropénicos graves.

20.5. Complicaciones (Figura 43)



Fallo o rechazo del injerto

Se produce fundamentalmente en la aplasia e insuficiencias medulares congénitas, probablemente por alteraciones del microambiente medular.

Otras posibles causas son defectos o escasez de células pluripotenciales infundidas, infiltración medular por la enfermedad de base, etc.

Infecciones

Véase la Sección de *Enfermedades infecciosas*.

	PERIODO POSTRASPLANTE CAUSAS INMUNODEFICIENCIA	GÉRMENES MÁS FRECUENTES	
Infecciones bacterianas	Periodo precoz. Relacionado con neutropenia grave, alteración de las barreras por mucositis y catéteres	Grampositivos	<i>S. aureus</i> , estreptococo coagulasa negativo <i>S. viridans</i> Enterococo
		Gramnegativos	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>
	Periodo tardío. Primeros 2 años Hipoesplenía, déficit humoral leve	Encapsulados	Neumococo <i>H. influenzae</i>
Infecciones fúngicas	Periodo precoz. Riesgo relacionado con neutropenia prolongada y uso de antibióticos Periodo tardío. Riesgo por inmunosupresión celular y humoral, enfermedad injerto contra huésped	Levaduras	<i>Candida</i>
		Hongos filamentosos	<i>Aspergillus</i> (el más frecuente) Otros: <i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Mucor</i>
Infecciones virales	Inmunosupresión celular grave	Herpes virus	CMV, HS, VVZ, HHV6 Virus Epstein-Barr (implicado en síndromes linfoproliferativos postrasplante)
		Virus respiratorios	Virus respiratorio sincitial, Influenza y Parainfluenza
Otros	Relacionados con inmunosupresión celular+humoral		<i>Pneumocystis jiroveci</i> , tuberculosis, toxoplasmosis, <i>Nocardia</i> , <i>Listeria</i> , <i>Legionella</i>

Tabla 35. Gérmenes más frecuentemente implicados según el periodo postrasplante

Hay que recordar que, en términos generales, en el autotrasplante la reconstitución inmunitaria es muy rápida por la no necesidad de inmunosupresores, y su principal factor de riesgo infeccioso es el periodo de neutropenia precoz hasta el prendimiento.

En el trasplante alogénico, por el contrario, es necesario mantener un tratamiento inmunosupresor y la reconstitución inmunitaria es mucho más lenta, por lo que los pacientes están sometidos además a un alto riesgo infeccioso derivado de una inmunosupresión celular grave prolongada. Otras circunstancias como la incidencia de enfermedad injerto contra huésped producen aumento del riesgo fundamentalmente de infecciones fúngicas.

En general se realiza quimioprofilaxis:

- Antibacteriana con antibióticos absorbibles, fundamentalmente quinolonas, durante todo el periodo de neutropenia.
- Antifúngica: frente a *Candida* y *Aspergillus*, fundamentalmente con azoles, fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol. Se debe realizar durante todo el periodo de neutropenia y al menos dos meses postrasplante en alo-TPH. Se debe prolongar en el tiempo en aquellos casos de alo-TPH con alto riesgo de enfermedad injerto contra huésped y en todos mientras esta complicación esté activa, ya que aumenta gravemente el riesgo de infección fúngica por *Aspergillus* y otros filamentosos.
- Antiviral con aciclovir. Frente a reactivaciones de virus herpes. Al menos un mes postrasplante.
- Frente a *Pneumocystis*. Con cotrimoxazol o pentamidina. Se realiza de forma muy prolongada en alo-TPH, y nunca se debe suspender mientras exista tratamiento inmunosupresor o EICH activo.

Otros datos a tener en cuenta es que la reactivación CMV se sigue de manera estrecha realizando determinaciones de antigenemia para tratar las positividades de forma precoz con ganciclovir o foscarnet.

Hay que recordar que el virus Epstein-Barr produce linfoproliferativos postrasplante.

Enfermedad venooclusiva hepática

También llamada síndrome de obstrucción sinusoidal hepático. Se produce por toxicidad hepática debida a la quimioterapia (sobre todo, la ciclofosfamida y el busulfán) y a la irradiación empleadas en el acondicionamiento pretrasplante. Se caracteriza por la aparición de ictericia e hiperbilirrubinemia > 2mg/dl, aumento de peso, hepatomegalia dolorosa y ascitis. Es una complicación con frecuencia grave y se trata con defibrotida.

Enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda

Se produce por acción de linfocitos T del injerto contra tejidos del receptor en el trasplante alogénico (MIR 08-09, 115; MIR 06-07, 118; MIR 02-03, 63). Se manifiesta inicialmente por afectación cutánea (*rash*) y luego intestinal (diarrea) y hepática.

Los medicamentos utilizados frente a esta complicación deben ser inmunosupresores y entre ellos destacan:

- Profilaxis de EICH: los más utilizados son metotrexato y ciclosporina. Otras opciones son gammaglobulina antitumoral y tacrolimus.
- Tratamiento del EICH agudo: el tratamiento se basa fundamentalmente en el uso de esteroides. Otras opciones en refractariedad son el micofenolato, la gammaglobulina antitumoral y tratamientos en investigación como los anticuerpos monoclonales, anti-TNF, la fotoféresis extracorpórea y las células mesenquimales.

Esta complicación se observa aproximadamente en la mitad de los casos. La depleción de linfocitos T del injerto disminuye la frecuencia y gravedad de la EICH, sin embargo, aumenta el riesgo de recaída (por la falta del efecto injerto contra leucemia) y de fallo de injerto y produce un empeoramiento de la reconstitución inmunitaria postrasplante (MIR 06-07, 118).

Enfermedad injerto contra huésped crónica

Aparece en la cuarta parte de los pacientes y afecta a piel, ojo, boca, esófago, intestino, hígado y pulmón, con alteraciones histológicas similares a las conjuntivopatías. En su tratamiento se utilizan en primera línea esteroides y ciclosporina. Otras opciones son micofenolato, sirolimus, talidomida, tacrolimus.

Recurrencia de la leucemia

Es más frecuente en pacientes que no sufren manifestaciones de enfermedad injerto contra huésped, lo que habla a favor de un efecto antileucémico del injerto en trasplante alogénico (MIR 04-05, 111) en trasplante alogénico.

20.6. Fuentes de progenitores hemopoyéticos

Médula ósea

La extracción de médula ósea del donante se realiza, bajo anestesia general, mediante múltiples aspirados de médula de cresta ilíaca, hasta una cantidad de 0,5 a 1 litro.

Sangre periférica

Tiene una mayor velocidad de prendimiento del injerto y mayor frecuencia de EICH crónica. Con la utilización de QT y/o factores de crecimiento se consiguen movilizar precursores hemopoyéticos (células CD 34) de la médula ósea a la sangre periférica, que pueden criopreservarse durante años tras su extracción. Es la modalidad más frecuentemente realizada de trasplante de progenitores hemopoyéticos.

Cordón umbilical

Su principal aplicación es para pacientes que precisan trasplante alogénico y no tienen donantes familiares. Presenta menor incidencia de enfermedad injerto contra huésped (MIR 00-01, 104).

Niño de 8 años, diagnosticado de leucemia mieloblástica aguda, sometido a trasplante alogénico de una hermana HLA idéntica, tras acondicionamiento con ciclofosfamida e irradiación corporal total. El día +26 postrasplante comienza con diarreas acuosas frecuentes acompañadas de dolor abdominal, presenta un eritema en palmas, antebrazos y tórax, y en la analítica se detecta un aumento de transaminasas discreto, con elevación importante de la bilirrubina. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

20.7. Uso clínico de factores de crecimiento hemopoyéticos

G-CSF (factores de crecimiento granulocitario)

- Movilización de células madre de médula ósea a sangre periférica.
- Neutropenia post-QT y otras (neutropenia cíclica, síndrome de Kostmann, SMD).
- SIDA.

Eritropoyetina (MIR 01-02, 115; MIR 00-01, 103)

- Anemia de la insuficiencia renal.
- Anemia del cáncer.
- Anemia por QT.
- SMD.
- Para disminuir necesidad transfusional (cirugía, pacientes en UCI, enfermedades crónicas...).

Factores trombopoyéticos

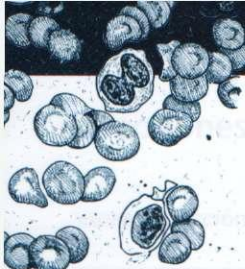
Actualmente iniciándose su uso en la práctica clínica. Sólo aprobados en purpura trombocitopénica idiopática.

Experimentalmente en síndromes mielodisplásicos, recuperación de trombopenias post-QT o en TPH.

Casos clínicos representativos

- 1) Enfermedad injerto contra huésped aguda.
- 2) Enfermedad venooclusiva hepática.
- 3) Enfermedad por citomegalovirus.
- 4) Enfermedad por citomegalovirus.
- 5) Enfermedad injerto contra huésped crónica.

MIR 05-06, 111; RC: 1



Orientación

MIR

Tema secundario. Lo más útil es entender que la transfusión de hematíes se basa, sobre todo, en la clínica del paciente y que la complicación postransfusional aguda grave hemolítica es por incompatibilidad ABO.

Aspectos esenciales

- 1 Se debe transfundir aquel producto que precise el paciente (hematíes, plaquetas, plasma o sus componentes), casi nunca sangre completa.
- 2 La necesidad transfusional depende, en las anemias, más de la situación clínica que del valor de hemoglobina del hemograma.
- 3 En transfusiones de hematíes, hay que utilizar hematíes del mismo grupo sanguíneo del receptor, o al menos, que el receptor no tenga anticuerpos contra los hematíes transfundidos (los del grupo ABO son naturales, los de Rh precisan contacto previo con el antígeno).
- 4 La reacción hemolítica aguda postransfusional grave es motivada por incompatibilidad ABO.
- 5 La fiebre es la complicación postransfusional más frecuente.
- 6 La lesión pulmonar es la causa más frecuente de mortalidad secundaria a transfusión.

21.1. Grupos sanguíneos

Aunque se conocen más de 400 Ag eritrocitarios, los más importantes corresponden a los sistemas ABO y Rh.

Sistema ABO

Los Ag del sistema ABO se encuentran no sólo en la membrana de los hematíes, sino también de leucocitos y plaquetas, aunque en menor cantidad, y en células epiteliales y endoteliales.

Los genes A, B y 0 se encuentran en el cromosoma 9. Los dos primeros producen enzimas que añaden azúcares a una sustancia presente en la membrana de todos los hematíes (sustancia H), que así se transforma en el Ag A o B. El gen 0 no ocasiona ningún enzima, por lo que en personas de grupo 0 permanece el Ag H como tal en la membrana.

Las personas con el llamado fenotipo Bombay carecen de sustancia H en los hematíes y, por tanto, tienen Ac naturales anti-A, anti-B y anti-H, que reaccionan contra los hematíes de personas tanto de grupo A, B como 0, todas aquellas que no tengan también fenotipo Bombay.

En España, las frecuencias aproximadas de los grupos sanguíneos son: A y 0 alrededor del 40% cada uno de ellos, B (\approx 9%) y AB (\approx 3%).

Sistema Rh

Es el segundo en importancia y, aunque se han descrito más de 40 Ag asociados al sistema, el más importante es el D, que es positivo en el 85% de las personas (Rh +), y negativo en el 15% (Rh -). Los genes del sistema se encuentran en el cromosoma 1. Los Ac anti-Rh son Ac inmunitarios (no son naturales, sino que se forman

? Preguntas

- MIR 09-10, 107
- MIR 07-08, 118
- MIR 06-07, 107
- MIR 02-03, 69



tras estímulo antigénico, como un embarazo o transfusión). Suelen ser IgG, no activan complemento y producen, por tanto, hemólisis extravascular. Cruzan la barrera placentaria y pueden producir enfermedad hemolítica neonatal.

21.2. Transfusiones sanguíneas

Se deben transfundir hematíes del mismo grupo ABO del receptor y, si esto no es posible, hematíes contra los que el plasma del receptor no tenga Ac. Para asegurar la compatibilidad, se realizan pruebas cruzadas pretransfusionales, que mezclan *in vitro* hematíes del donante con suero del receptor. Las personas de grupo O, al carecer de Ag A y B, son donantes "universales", y los de grupo AB, receptores "universales".

Sangre completa

Una unidad contiene 450 ml de sangre. Poco usada en la actualidad, puede estar indicada en exanguinotransfusiones y en la anemia hemorrágica aguda grave, aunque habitualmente en este contexto se utilizan concentrados de hematíes y expansores de volemia.

Concentrados de hematíes

Dado que la adaptación de los pacientes a la anemia varía en función de la edad, la rapidez de la aparición de la anemia y la coexistencia de otras patologías, es preferible valorar la transfusión en función de la clínica más que del valor de la hemoglobina.

En general, el nivel de hemoglobina por debajo del que se considera necesario transfundir es 7 g/dl, o siempre que haya clínica anémica grave como insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, disminución del nivel de consciencia, etc.

Algunos pacientes especiales como aquellos con cardiopatía de base o insuficiencia respiratoria crónica pueden precisar transfusión para mantener la hemoglobina en 10 g/dl.

Situaciones especiales en las que la transfusión no está indicada salvo que aparezcan niveles extremos de hemoglobina o clínica anémica muy grave son la anemia megaloblástica y la anemia hemolítica.

Cada concentrado de hematíes incrementa la hemoglobina en 1g/dl y el hematocrito en un 3%.

Leucocitos

Rara vez se emplean transfusiones de granulocitos en pacientes neutropénicos graves con infecciones graves sin respuesta a antimicrobianos.

La infusión de linfocitos del donante (ILD) se emplea en pacientes leucémicos con recaída tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos por su efecto injerto contra leucemia. También se han empleado linfocitos NK sensibilizados para neoplasias sólidas como el melanoma y el carcinoma renal como inmunoterapia.

Plaquetas

Se utilizan con finalidad terapéutica en hemorragias graves por trombocitopenias o trombocitopatías, y con intención profiláctica en trombocitopenias centrales graves (por debajo de 10×10^9 plaquetas/l). En general no está indicada la transfusión de plaquetas en trombocitopenias periféricas de origen inmunitario (PTI y PTT).

La dosis habitual es de 1 U por cada 10 kg peso del receptor.

Plasma

Fundamentalmente se utiliza para tratamiento o profilaxis de hemorragias en situaciones como la CID, exceso de anticoagulación oral o hepatopatías graves, y como reposición en recambios plasmáticos en la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

Concentrados de factores de coagulación

Procedentes del plasma o recombinantes, los hay de fibrinógeno, factor VII, VIII, IX, XI, antitrombina, proteína C, plasminógeno. Para el tratamiento de las hemofilias se emplean sobre todo concentrados de factor VIII o IX recombinante y, si hay inhibidor plasmático de ellos, factor VII recombinante.

Inmunoglobulinas inespecíficas

Como acción sustitutiva en inmunodeficiencias humorales congénitas o adquiridas (por ejemplo, en LLC, donde aunque no está claramente establecida su indicación si es de uso general en la práctica clínica).

Como acción inmunomoduladora en enfermedades autoinmunitarias como la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). El mecanismo de acción no es completamente conocido, pero incluye efectos como el bloqueo de receptores Fc de los macrófagos, la disminución de síntesis de anticuerpos, incremento de linfocitos T supresores y acción de Ac anti-idiotipo.

21.3. Complicaciones transfusionales

La causa más frecuente de complicaciones es el error transfusional.

Siempre que haya una reacción transfusional, debe detenerse la transfusión de forma inmediata, mantener la vía para expandir la volemia y revisar si hay errores en la sangre administrada.

Se debe enviar al laboratorio sangre del paciente para realizar la prueba de Coombs y recomprobación de grupo sanguíneo de paciente y muestra.

Complicaciones agudas

Reacción hemolítica aguda

La más grave es la incompatibilidad ABO (MIR 06-07, 107). Cursa con fiebre, escalofríos, lumbalgia, hemólisis intravascular con hemoglobinuria, hipotensión, fracaso renal agudo y CID (MIR 07-08, 118).

Se trata con hidratación, aumento de volemia, alcalinización urinaria para evitar la precipitación de la hemoglobina en los túbulos renales y, en su caso, medicamentos presores y manejo de la CID.

Reacción febril no hemolítica

Cursa con fiebre y escalofríos, y es la complicación transfusional más frecuente. Es motivada por sensibilización del paciente a antígenos leucocitarios o plaquetarios o existencia de citocinas en la muestra transfundida.

Reacción alérgica

En forma de prurito, urticaria, broncoespasmo o incluso reacción anafiláctica. Se produce por alergia a proteínas del plasma.

Ocurre fundamentalmente en pacientes con deficiencia de IgA y Ac-anti-IgA.

Lesión pulmonar

Es la causa más frecuente de mortalidad secundaria a transfusión y es motivada por Ac, generalmente del donante, antigranulocitarios que ocasionan acúmulo leucocitario con degranulación y liberación de citocinas en la circulación pulmonar que produce aumento de permeabilidad vascular y edema pulmonar.

Infecciones agudas por bacteriemia por sobrecrecimiento bacteriano en las unidades sanguíneas

Complicaciones retardadas

Reacción hemolítica retardada

Por incompatibilidad Rh o de otros antígenos eritrocitarios menores como el Kell en pacientes inmunizados que desarrollan respuesta inmunitaria secundaria tras la transfusión. La hemólisis suele extravascular y leve.

Enfermedad injerto contra huésped postransfusional (MIR 09-10, 107)

Por transfusión en las unidades de linfocitos T del donante que pueden prender en pacientes inmunodeprimidos. No tiene tratamiento eficaz y, para su prevención, se realiza irradiación gamma de las unidades transfundidas.

Está indicada la irradiación de los componentes sanguíneos celulares en los pacientes con inmunosupresión celular T extrema:

- Trasplante autólogo y alogénico de progenitores hemopoéticos.
- Neonatos pretérmino o con bajo peso. Exanguinotransfusiones y transfusiones intraútero.
- Pacientes sometidos a tratamientos con alto efecto inmunosupresor T como fludarabina (tratamiento LLC), gammaglobulina antitimocítica, etc. Esta última indicación es más discutida.
- Pacientes con linfoma de Hodgkin.

Enfermedades infecciosas

Por bacterias, rickettsias, espiroquetas, protozoos (paludismo, babesiosis, enfermedad de Chagas y sífilis se pueden transmitir por vía transfusional), virus (hepatitis B y C, retrovirus como VIH, parvovirus, CMV, EBV) y priones.

Hemosiderosis

Por acúmulo de hierro en pacientes con transfusiones múltiples de forma crónica. Se trata con quelantes del hierro como desferroxamina (subcutánea) o deferasirox (oral).

Casos clínicos representativos

Una mujer de 68 años, sin aparentes factores de riesgo cardiovascular, ingresa en la Unidad Coronaria del Hospital por un cuadro agudo de cardiopatía isquémica. En la analítica realizada a su llegada, se objetiva una anemia (Hb 8 g/dl) previamente no conocida. En este caso, la actitud más adecuada con respecto a la anemia es:

- 1) Actitud expectante, ya que sólo se debe transfundir la anemia sintomática.
- 2) Transfundir hematies.

- 3) Transfundir sangre total.
- 4) Instaurar tratamiento con eritropoyetina.
- 5) Administrar hierro intravenoso.

MIR 02-03, 69; RC: 2



BIBLIOGRAFÍA

Hematología

- Carreras E, Rovira M, Martínez C. *Manual de trasplante hemopoyético*, 4ª ed. Antares, 2010.
- Dearden C. Disease-Specific Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology* 2008.
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th. New York. McGraw-Hill, 2008.
- Goldman JM. Initial treatment for patients with CML. *Hematology* 2009.
- Hallek M. State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2009.
- Hoffman R, Heslop H, Furie B, Edward J, Benz EJ (Jr), et al. *Hematology: Basic Principles and Practice, Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features and Print (Hoffman, Hematology: Basic Principles and Practice)*. Philadelphia. Churchill Livingstone Elsevier, 2008.
- San-Miguel JF, Mateos MV. How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. *Hematology* 2009.
- UNAIDS. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (IARC WHO Classification of Tumours)*. Switzerland. WHO PRESS, 2008.
- Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009; 59;171-191.